

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931 — N° 43

CONTRIBUTION
A
L'ÉTUDE DU NEUROBLASTOME
DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 19 Décembre 1930

PAR

Pierre-Charles KIRSCHÉ

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à AMIENS (Somme), le 15 Mai 1905

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur	<i>Président.</i>
		ABADIE, professeur	{ <i>Juges.</i>
		PERRENS, agrégé	
		MURATET, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1930

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931 — N° 43

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DU NEUROBLASTOME DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 19 Décembre 1930

PAR

Pierre-Charles KIRSCHÉ

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à AMIENS (Somme), le 15 Mai 1905

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur	<i>Président.</i>
		ABADIE, professeur	} <i>Juges.</i>
		PERRENS, agrégé	
		MURATET, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1930

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGÈS

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N...	Clinique ophtalmologique....	TEULIÈRES.
id.	CASSAET.	Clinique chirurgicale infantile	
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	et orthopédie	ROCHER.
id.	BEGOUIN.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Pathologie et thérapeutique		Clinique médicale des mala-	
générales	CARLES.	dies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements ..	ANDERODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie pathologique et mi-		Physique médicale et phar-	
croscopie clinique	SABRAZES.	maceutique	SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médecine coloniale et clin.des	BONNIN.
Anatomie générale et histolo-		maladies exotiques	
gie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies cuta-	
Physiologie	PACHON.	nées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	AUCHE.	Clinique des maladies des	
Médecine légale et déontolog.	LANDE.	voies urinaires.	DUVERGEY.
Electroradiologie et cliniq.		Clinique des maladies nerveu-	
d'électricité médicale	RECHOU.	ses et mentales	ABADIE.
Chimie	CHELLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngol.	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Toxicologie et hygiène appli-	
Pharmacie	DUPOUY.	quée	LABAT.
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.	Hydrologie thérapeutique et	
Médecine expérimentale	MAURIAC.	Climatologie	SELLIER

MM. MICHELEAU, LEURET, DUPERIE, (Médecine générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Maladies mentales	PERRENS.
id.	DUFOUR.	Chirurgie générale	PAPIN.
Histologie	LACOSTE	id.	JEANNENEY
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences na-		id.	LOUBAT.
turelles	R. SIGALAS	Obstétrique	PERY.
Médecine générale	CREYX.	id.	N...
id.	AUBERTIN.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	DAMADE.	Pharmacie	GOLSE.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceuti-	
		que et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	CAVALIE.	Démonstrations et prépara-	
Médecine opératoire	PAPIN.	tions pharmaceutiques	N.
Clinique d'accouchements ..	N...	Pharmacie chimique	GOLSE
Ophtalmologie	CABANNES.	Zoologie et parasitologie ...	R. SIGALAS.
Puériculture	FAUGÈRE.		
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre			
et les infirmes.....			MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..			GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de mon affection
profonde et de ma reconnaissance

A MES FRERES ET SŒURS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MES CAMARADES DE LA FACULTÉ

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL DARGEIN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ
CHEF DU LABORATOIRE DE L'HOPITAL DES ENFANTS
MÉDECIN DES HOPITAUX
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

INTRODUCTION

Un auteur américain, Davis, dans les *Archivs of Internal Medecine* de 1911 déclare : « Les tumeurs malignes primitives de la glande surrénale sont intéressantes pour le chirurgien et aussi le clinicien. Pour le chirurgien, le principal intérêt réside dans le problème du diagnostic clinique et du traitement; pour le clinicien, la rareté relative de telles tumeurs, certaines particularités de leurs signes cliniques et la relation possible de telles tumeurs avec les hypernéphomes, s'unissent pour rendre ce terrain unique pour une étude constante. » D'autre part, un auteur belge, le docteur Meunier, écrivait en novembre 1927 dans les *Archives de Médecine des Enfants* : « Cette méconnaissance du diagnostic précis s'explique et s'excuse très simplement : C'est qu'en grande majorité les médecins de culture française ignorent l'existence du sympathicoblastome. »

Aussi ayant eu l'occasion d'observer dans le service de mon maître M. le professeur Dupérié, une fillette dont le syndrome nosologique assez confusément étiqueté, à l'autopsie s'était révélé être une tumeur embryonnaire de la surrénale décrite en 1910 par Wright sous le nom de neuroblastome, nous avons cru utile de tracer le tableau clinique et d'étudier l'anatomie pathologique de cette tumeur.

Le neuroblastome de la medullo-surrénale est, ainsi que son nom le laisse supposer, une tumeur qui siège au niveau de la partie médullaire de la capsule surrénale, et qui se développe aux dépens des éléments nerveux embryonnaires

de cet organe. Ainsi qu'il est facile de le penser, le diagnostic clinique de la lésion de cet organe profondément situé semble bien ardu à établir, surtout si nous ajoutons qu'aucun des symptômes communément observés dans les maladies de cet organe ne se manifeste au cours de l'évolution de cette affection.

Notre thèse a pour objet d'essayer de mettre au point cette question de découverte assez récente, et d'établir que le neuroblastome est une tumeur embryonnaire développée aux dépens des éléments originels du sympathique.

Pour cela, après avoir fait un rapide historique de la question, nous résumerons les observations les plus typiques, qui nous permettront de trouver les signes cliniques et les formes anatomiques de cette maladie. Nous exposerons ensuite le cas de neuroblastome récemment observé par mes maîtres, MM. les professeurs Sabrazès et Dupérié.

Après avoir colligé les phénomènes cliniques observés pour en établir la symptomatologie, et après un rappel succinct de l'histologie de la glande surrénale et de son histogénèse, nous nous proposons de faire l'étude anatomopathologique du neuroblastome, et d'en chercher l'origine.

Enfin nous terminerons cette étude par quelques mots destinés à indiquer les difficultés du diagnostic et par conséquent de l'application du traitement et le pronostic tout à fait défavorable de l'évolution de cette tumeur.

HISTORIQUE

Le neuroblastome, au moins dans sa forme typique, est relativement rare, puisque le nombre des cas observés depuis 1910 n'atteint pas la centaine. Par ailleurs, la définition de sa forme anatomique, décrite pour la première fois en 1910 d'une façon complète par Whright, est loin d'être définitive; même encore maintenant nous voyons des auteurs discuter sur la véritable nature de cette tumeur.

Avant 1910 et le magistral article de Wright, nous trouvons de nombreuses études sur les tumeurs des surrénales. Les cas rapportés par les auteurs comme Besnier, Parker, Meisenbach, Dalton, Troisier concernent le plus souvent des métastases surrénaliennes de tumeurs ailleurs situées.

Ces premiers travaux avaient surtout pour objet d'étudier les manifestations cliniques des tumeurs de la surrénale désignées sous le terme général de cancer; et si possible d'arriver par le traitement chirurgical à en atténuer la mortalité. Mais bientôt l'anatomie pathologique, sous l'impulsion de l'école allemande avec Virchow et Marchand, vint dès 1891 apporter le secours de ses travaux. Ces auteurs notèrent dans ces tumeurs la présence de fibrilles, et cette découverte les poussa immédiatement à admettre l'origine nerveuse de ces néoformations, qu'ils appelaient des gliomes malins. A la même époque, les travaux de l'école anglo-saxonne sur l'embryologie du système sympathique et en particulier de la surrénale vinrent aider les recherches déjà entreprises. En Angleterre, Kohn et Swale

Vincent, en France, Soulié, firent de nombreux travaux sur cette question. On en arriva à concevoir dans la surrénale deux tissus d'origine embryologique différente; corticale, issue du cœlome, médullaire, production issue d'un bourgeon sympathique, et donnant naissance au système chromaffine. L'origine sympathique de la médullo-surrénale éveilla l'attention des anatomo-pathologistes, et c'est à cette découverte que le neuroblastome doit d'avoir été individualisé. Dès 1907, en effet, Alezais et Peyron contestèrent l'appellation de gliome. Ils furent les premiers à reconnaître l'origine embryonnaire du sympathome qu'ils appelaient parasymphome. Malgré ces travaux, nombreux furent les auteurs qui continuèrent à voir dans ces néoformations l'ancienne forme anatomique jusque là admise : le sarcome.

Après la description de Wright, il semblait que cette tumeur avait pris définitivement place dans le cadre anatomo-pathologique. Cependant, d'autres auteurs, et en particulier Glomset en 1915, émirent certains doutes sur la signification exacte de la description de Wright. Il exposait dans un remarquable article les arguments de Wright et de ses partisans : Laudau, Martiers, Herxheimer, et ceux de l'école opposée, où nous trouvons les noms de Virchow, Kuster, Lapointe et Lecène, Schilder. Cette dernière défendant la théorie du gliome, semblait avoir pour elle les arguments les plus démonstratifs.

L'école française ne restait pas étrangère à ces travaux. Hartmann et Lecène, 1904; Lapointe et Lecène, 1907; Sabrazès et Husnot, 1907-1908, et Peyron dans une série d'articles étagés entre 1907 et 1917, étudiaient cette question. Peyron en même temps individualisait d'une façon remarquable le paragangliome, tumeur épithéliale de la medullo-surrénale.

A l'heure actuelle, la majorité des auteurs semblent s'être rattachés à l'opinion de Wright et considèrent cette tumeur comme une tumeur embryonnaire du sympathique.

Symptomatologie

Avant d'aborder l'anatomie pathologique du neuroblastome, il nous semble utile d'analyser rapidement les signes cliniques observés dans cette tumeur.

Etiologie : C'est une tumeur qui apparaît dans les premières années de la vie et même au cours de la vie intra-utérine. Tous les cas signalés jusqu'à présent se rapportent à de très jeunes enfants. L'âge limite ne semble pas excéder 10 ans. C'est l'opinion de Pepper, c'est également celle de Harbitz. Les auteurs de langue française : Comby, Meunier et l'Ecole Lyonnaise se rangent à cette idée.

Le sexe ne paraît guère influencer, bien que le plus souvent les sujets atteints soient du sexe féminin.

Le traumatisme semble n'avoir pas d'action, sauf peut-être en ce qui concerne la localisation des métastases. C'est ainsi que pour le cas rapporté par Fleming et Davidson, une chute sur le crâne fit apparaître quelques jours après de la surdité, de la circulation collatérale et une augmentation des dimensions de la tête.

Symptômes : Nous devons ici examiner séparément la symptomatologie de la tumeur surrénalienne et celle des métastases.

Tumeur surrénalienne : Le début se fait, comme dans toutes les tumeurs, d'une façon progressive. En effet, nous ne trouvons le plus souvent aucune manifestation spécifique. On a affaire à des enfants qui ne présentent d'autres signes qu'un état général déficient. Les *nourrissons* dépérissent sans cependant que leur régime alimen-

taire se trouve modifié. Ils continuent à prendre le sein et rares sont les cas où l'on signale une perte de l'appétit. Les selles sont normales et les vomissements rares. Ils ne semblent pas souffrir mais cependant ils deviennent grognons et dorment mal. En général on ne note pas de température. Chez les *jeunes enfants*, les signes sont à peu près les mêmes. On a affaire à un enfant conservant son appétit normal, mais perdant son entrain et maigrissant. Nous retrouvons en somme les signes communément qualifiés de troubles de la croissance. Parents et médecins attachent généralement peu d'attention à ces symptômes.

Parfois cependant le début peut se produire de façon brusque. C'est à la suite d'un trauma léger que l'enfant perd son entrain et se met à souffrir de la région abdominale. Les signes locaux sont peu marqués. Cependant ils s'accompagnent de la même atteinte de l'état général.

A la période d'état, nous allons voir outre cet état de déchéance organique pouvant aller jusqu'à la cachexie avec œdème des membres inférieurs, un signe capital et que nous retrouvons dans la grande majorité des cas, sans toutefois vouloir en faire un signe pathognomonique : c'est la pâleur. Beaucoup de cas de neuroblastome ont été pris pour des cas d'anémie grave, augmentant de jour en jour dans les cas où des examens répétés ont pu être faits.

Nous avons signalé que le taux d'hémoglobine pouvait descendre jusqu'à 30 %. En tous cas, il est rare de le voir dépasser 60 %.

Le nombre des globules rouges descend jusqu'aux environs de 1 million (cas de Volpe), 1.300.000 (cas de Meunier). Malgré cela, le taux des globules blancs reste toujours relativement faible. Le cas de Maldague est, à ce propos, tout à fait remarquable puisqu'il ne signale qu'un taux de leucocytes de 7.800. Cependant, dans l'ensemble des cas, ce taux s'élève un peu pour atteindre ou même dépasser le chiffre 10.000 (cas de Meunier et de M. le professeur Dupérié).

Si maintenant nous examinons les formules leucocytaires, nous voyons que le nombre des polynucléés neutrophiles est très variable, de 30 % dans le cas de Maldague, il passe à 47 % dans le cas de Volpe et atteint même 68 % dans le cas de Meunier. Les poly-éosinophiles sont également très variables de 0,34 % dans le cas de M. le professeur Dupérié, ils vont jusqu'à 5 % dans celui de Maldague. Les poly-basophiles, par contre, oscillent autour de 1 %.

Les lymphocytes présentent une variation du simple au double en passant de 13 % (cas de Meunier) à 27 % (cas de M. le professeur Dupérié). Les monocytes suivent la même courbe de 4 % dans le cas de Maldague, ils vont atteindre 11,80 % dans le cas de M. le professeur Dupérié. Enfin on note des formes d'irritation et des formes jeunes de lymphocytes. Les globules rouges peuvent de leur côté soit être normaux, soit présenter de l'anisocytose, de la poikylcytose, et même de la microcytose. On note quelques hématies granuleuses, mais pas d'hématies nucléées.

En résumé, suivant l'expression de M. le docteur Meunier, on se trouve en présence « d'une anémie aiguë grave avec peu de réaction plastique ».

Quant à l'étude clinique des métastases, il nous suffirait de dire que chacune d'elles est caractérisée par ses signes propres, et ces signes n'ont rien de spécifique dans le cas du neuroblastome. En effet, les principales métastases se font au niveau du foie, au niveau des ganglions, et au niveau des os. Nous allons donc avoir les signes cliniques du cancer du foie avec hépatomégalie, de l'hypertrophie ganglionnaire et des sarcomes osseux.

Métastase hépatique : C'est celle qui de loin est la plus fréquemment signalée chez les auteurs. Elle se traduit cliniquement par une hépatomégalie et par des signes d'hypertension portale.

Hépatomégalie : Le foie est augmenté de volume dans son ensemble, et cet accroissement est très visible. C'est même le signe pour lequel les parents viennent consulter.

On assiste en effet à une augmentation très rapide, de jour en jour plus manifeste, du volume de l'abdomen. En même temps les parents se rendent compte que dans l'hypocondre droit se développe une masse dure.

L'examen clinique peut parfois montrer un foie nodulaire mais le plus souvent dans les cas que nous avons relevé, c'est une masse lisse, dure, à bord tranchant. Au niveau de la ligne médiane on note une profonde incisure qui délimite les lobes gauche et droit, si bien que dans certains cas le lobe gauche a été pris pour une tumeur de l'hypocondre gauche. Cette masse descend en général très bas, le lobe droit plonge dans la fosse iliaque du même côté, tandis que le lobe gauche atteint facilement la ligne ombilicale. Il nous suffira pour terminer de signaler que dans la majorité des cas, cette hépatomégalie n'est pas accompagnée de splénomégalie.

Hypertension portale : Ce syndrome est surtout traduit ici par deux signes : la circulation collatérale qui ne manque presque jamais et est même souvent très développée, et l'ascite peu abondante du reste, mais remarquable par sa constance.

Devant l'ensemble de ces signes, on conçoit que nombreux soient les cas où le diagnostic de sarcome a été porté.

Métastase ganglionnaire : Tous les ganglions peuvent être atteints. La première manifestation clinique de la localisation de la tumeur sur les ganglions, ou du moins celle qui est le plus souvent observée, est l'adénopathie cervicale, mais à l'autopsie tous les ganglions sont envahis, médiastinaux, abdominaux. C'est donc une généralisation de la tumeur dans le courant lymphatique.

Ces adénopathies sont volumineuses mais leur importance est en partie masquée par les signes de la tumeur elle-même. La peau à leur niveau n'est le siège d'aucune modification, du moins dans la plupart des cas.

Aussi les diagnostics les plus divers sont-ils portés, d'autant que souvent l'examen du sang est en faveur d'une

anémie intense, avec peu de réaction plastique il est vrai; d'autre part, comme nous le verrons, il est presque impossible, dans la grande majorité des cas, de porter le diagnostic précis de neuroblastome, sur les coupes de biopsie.

Métastases osseuses : Cette dernière catégorie de faits est de beaucoup la plus intéressante. En effet c'est celle qui permet souvent d'assurer le diagnostic.

Au niveau des os longs : Nous avons cité dans les observations celle étudiée par Sturtevant et Kelly, et rapportée dans les *Archives de Médecine des Enfants* en 1928. Le malade avait souffert de la hanche. Les réflexes étaient exagérés, enfin un examen radiologique avait montré une raréfaction des travées osseuses. Ce sont les signes les plus communs de cette maladie.

Nombreux sont les cas où nous avons trouvé à l'origine de la maladie des douleurs parfois très nettement localisées au point d'en imposer pour une ostéomyélite et de faire intervenir le chirurgien (cas de Wessely). Nous trouvons alors, en dehors de la douleur, des signes nets d'inflammation, rougeur, tuméfaction, fluctuation, le tout accompagné de température.

Os plats : C'est l'atteinte de ceux-ci qui, pour le clinicien, est de beaucoup la plus intéressante. Nous allons y retrouver deux des signes qui avec l'hépatomégalie sont les plus fréquents dans le neuroblastome, à savoir les nodules craniens et l'exophtalmie.

Les nodules craniens, qui ont si fortement attiré l'attention des cliniciens belges, sont en effet tout à fait typiques et la description détaillée du D^r Meunier rend bien l'impression pénible qui se dégage à la vue du malade.

La tête prend un aspect tomenteux. Elle est élargie et donne en petit l'impression de l'hydrocéphalie. Le cuir chevelu se trouve soulevé par de petits nodules de volume variable de la grosseur d'un pois à celle d'une noix, irrégulièrement disséminés sur la surface crânienne, qui peut ainsi revêtir les formes les plus diverses. A leur niveau, on

ne voit aucune trace d'inflammation, mais par contre le réseau veineux superficiel est très développé, formant une véritable circulation périphérique.

Au palper, ces nodules sont nettement fluctuants; dans aucune des observations que nous avons pu consulter nous n'avons trouvé mentionné le signe de la crépitation.

Ces nodules sont également indolores.

La peau qui les environne est infiltrée.

Exophtalmie : Ce symptôme, à première vue, pourrait paraître déplacé dans le chapitre des métastases osseuses. Il devient cependant logique si l'on pense que cette exophtalmie est due à la localisation de la tumeur sur la paroi osseuse des orbites. L'œil dans ce cas est dirigé en-dehors et en bas. L'exophtalmie peut être tellement marquée que l'œil ne peut plus être recouvert par les paupières. L'ouverture pupillaire varie: il y a de l'anisocorie, du myosis, ou de la mydriase. Les mouvements du globe restent possibles. Cependant tous les examens faits par les spécialistes montrent que l'œil lui-même n'est pas atteint dans ses fonctions essentielles. Parfois on note un léger degré de stase papillaire, avec début d'atrophie des nerfs optiques. Parfois aussi, cas Maldague et cas Fleming, le petit patient perd complètement la vision.

Nous nous trouvons donc en présence d'un ensemble de signes qui semblent établir l'existence d'une tumeur de l'orbite, d'autant que cette exophtalmie est, au début du moins, unilatérale et qu'elle s'accompagne d'une ecchymose au niveau de la paupière supérieure qui a fait décrire chez ces sujets le masque chloromateux. Ce symptôme peut apparaître à n'importe quel stade de l'évolution de la maladie; symptôme d'alarme, il peut ne se produire qu'à la période terminale.

Formes Cliniques et Diagnostic

Peut-on établir des formes cliniques pour cette tumeur ?

Les auteurs américains l'ont essayé, et nous ont doté de deux types :

Le type PEPPER : Cette forme serait caractérisée par l'envahissement d'une seule surrénale, qui dans ce cas est la surrénale droite; de là la tumeur va envahir le foie, qui devient gros, mou, pommelé. Les autres métastases ne seraient jamais rencontrées dans cette forme.

Le type HUTCHINSON : Là aussi, une seule surrénale est atteinte, et la tumeur siège dans la surrénale gauche. C'est de cette localisation que vont partir les embolies, pour aller se fixer dans des endroits tout à fait variables. Dans ce cas on observerait les métastases craniennes et ganglionnaires.

C'est donc uniquement sur le siège primitif de la tumeur et sur les métastases que se basent ces auteurs. Cependant nous avons vu des observations où les deux surrénales étaient envahies; il nous semble alors bien difficile de dire quel était le point de départ de la tumeur. De plus on a vu des cas de tumeur de la surrénale droite donner naissance à des métastases craniennes, tandis que l'atteinte de la surrénale gauche s'accompagnait de métastases hépatiques.

Cette différenciation, établie dans le but louable de simplifier les faits, nous semble bien un peu théorique. La multiplicité des métastases, à notre avis, doit plutôt être rapportée à une moins grande malignité de la tumeur, n'évoluant pas assez rapidement pour provoquer la mort avant leur production.

Peut-on par ailleurs faire le diagnostic de cette tumeur ?

Il nous faut alors envisager le diagnostic de la période surrénalienne et de la période des métastases.

Dans le premier cas, nous voyons les petits malades être pris pour des anémiques. Et l'examen du sang vient en partie confirmer ce diagnostic. Cependant on ne note ni splénomégalie, ni adénopathies. De plus, la formule leucocytaire n'est le plus souvent en faveur ni d'une leucémie myéloïde, ni d'une leucémie lymphoïde. Enfin le taux des leucocytes reste toujours faible.

Deux autres maladies pourraient en imposer pour un neuroblastome. D'abord le chlorome. Celui-ci doit être éliminé, car la tumeur a un aspect vert et la formule sanguine modifiée montre une lymphocytose très marquée.

Ensuite le scorbut, qui s'accompagne de signes propres dus au syndrome hémorragique. Les gencives sont bleuâtres et saignent. Par ailleurs, les hémorragies sous-périostées provoquent des douleurs au niveau des épiphyses. Or ce dernier signe peut se retrouver dans le neuroblastome, provoqué par une métastase osseuse, indécidable cliniquement.

À la période des métastases le diagnostic peut être rendu hésitant par l'existence de tumeurs semblables produites par le sarcome, la syphilis et la tuberculose.

Le sarcome peut en effet siéger au niveau du foie, des os du crâne et des ganglions. Or, si nous faisons une biopsie ganglionnaire, la majorité des auteurs nous déclarent que la forme primitive du neuroblastome ne peut s'y retrouver. Les signes cliniques, en particulier l'état de déchéance organique, sont en faveur d'une tumeur maligne.

Il est donc tout à fait logique d'admettre ce diagnostic comme l'ont fait Volpe et Bloise.

La syphilis peut, elle aussi, donner des adénopathies, des lésions osseuses et de l'hépatomégalie; se fiant à ces signes,

MM. Lesné, Clément et Jacquet avaient instauré un traitement anti-syphilitique. De plus, il est très fréquent de voir chez les hérédo-syphilitiques une anémie assez intense.

Cependant la réactin de B.W. était négative, ce qui n'est pas toujours convaincant, et le traitement s'était montré inactif.

La tuberculose peut également être incriminée surtout si une grosse adénopathie trachéo-bronchique vient ajouter au tableau clinique le signe de la toux coqueluchoïde. La cuti-réaction pourrait peut-être, chez les très jeunes enfants, faire écarter ce diagnostic.

Comme on le voit par ce rapide aperçu, le diagnostic est très difficile à établir; souvent même, avouons-le, il est impossible cliniquement. Un seul moyen, préconisé par certains auteurs, la biopsie crânienne, pourrait peut-être permettre de le faire. Mais, outre qu'elle ne servirait à rien pour l'application du traitement, elle semble bien difficile à faire admettre aux parents, du moins en France.

Histologie et Histogénèse

Pour bien comprendre la complexité des symptômes observés, et les formes anatomiques présentées par le neuroblastome, nous croyons nécessaire de faire rapidement l'étude histologique et l'histogénèse des capsules surrénales.

Si nous consultons les traités classiques, nous voyons que la capsule surrénale est composée de deux parties bien distinctes.

D'une part la cortico-surrénale qui, comme son nom l'indique, désigne la couche périphérique de cet organe. On lui assigne d'habitude trois zones :

a) La plus superficielle située sous l'enveloppe conjonctive qui entoure la glande appelée encore couche glomérulaire, est constituée par des cellules cubiques, à protoplasme dense, dont les noyaux présentent parfois des mitoses. Au contact de la gaine conjonctive, ces cellules présentent parfois une disposition en arc, qui a fait donner à cette couche le nom de couche des arcs;

b) Immédiatement au-dessous on trouve la couche fasciculée qui comprend des cellules polyédriques volumineuses, à protoplasme clair, spongieux, renfermant des dépôts de cholestérine et de lipoïde. Les noyaux sont arrondis.

c) Enfin, au contact de la médullo-surrénale, se trouve la zone réticulée. Les cellules ici encore sont polyédriques, mais le protoplasme est plus sombre. Leurs noyaux sont souvent ratatinés, parfois en voie de dégénérescence.

La caractéristique de ces trois zones, c'est qu'elles sont formées par des cordons cellulaires qui, disposés radiairement dans la couche fasciculée, sont anastomosés en tous

sens dans les deux autres. Dans la zone réticulée, on note en outre dans l'intervalle des cordons formant maille, des capillaires énormes.

D'autre part la médullo-surrénale, caractérisée par sa forte vascularisation et la disposition de ses cellules en îlots ou en travées anastomosées en réseau.

a) Les vaisseaux sont formés par de larges veines possédant une paroi conjonctive épaisse; dans ces veines viennent se jeter des capillaires, qui revêtent le type sinusoïde, mais nulle part on ne note de veinules.

b) Les cellules sont polyédriques; leur diamètre est important. On remarque de fines granulations chromaffines, et on y trouve la réaction de l'adrénaline.

Ces cellules se disposent perpendiculairement à la veine, leur noyau est rejeté vers la base; si bien qu'à certains endroits on a l'impression que ces travées cellulaires s'enroulent autour des vaisseaux.

A titre accessoire, on note des cellules nerveuses; mais pour Grynfeldt, ces cellules seraient inconstantes; alors que certains autres auteurs auraient trouvé des fibres sans myéline.

Enfin on aurait aussi noté des amas leucocytaires.

Au point de vue embryologique, la différence notée entre les deux parties de la capsule surrénale est encore plus marquée.

En effet, la cortico-surrénale apparaît à un stade assez précoce, peu après l'apparition du pronéphros, et dérive de l'épithélium cœlomique et c'est ce qu'ont bien démontré les travaux de l'école anglaise. Elle a donc une origine mésodermique.

Quant à la médullo-surrénale, les travaux de Balfour Vincent et surtout de Kohn semblent prouver qu'elle n'est pas dérivée du système sympathique mais d'un organe, issu comme lui de l'ectoderme, mais qui lui serait simplement juxtaposé.

C'est du reste ce qu'admettent les principaux auteurs qui se sont occupés de cette question.

Dès 1903, le professeur Soulié, dans sa remarquable thèse, accumule les arguments en faveur de cette opinion. « Les éléments sympathiques, dit-il, quel que soit l'endroit où ils se trouvent, évoluent vers le type nerveux ou névroglique, tandis que les éléments destinés à former les corps suprarénaux évoluent toujours vers le type des cellules chromaffines qui, pour Kohn, seraient une espèce cellulaire nouvelle dans l'anatomie générale. »

Et plus loin : « Swale Vincent fait remarquer qu'on n'a pas décrit de type de cellule intermédiaire aux cellules sympathiques et aux cellules phœochromes. » Cependant Pick, en 1912, semble contredire cette opinion.

Pour l'auteur, les cellules de la médullaire à l'état embryonnaire, sans propriété chromaffine, seraient des cellules parasympathiques. « Au début, avoue-t-il, le diagnostic est impossible, car les cellules parasympathiques se présentent à nous avec un noyau volumineux et une mince auréolée de protoplasme. Mais par la suite, elles augmentent de volume, leur noyau s'entoure d'un corps protoplasmique, ayant des dimensions sensiblement supérieures à celles du noyau, et caractérisé par son affinité pour les sels de chrome. »

L'auteur cite enfin un argument de probabilité, qui pour n'être pas établi scientifiquement ne fait que renforcer les autres : « Enfin il semble étrange qu'une cellule du type chromaffine puisse dériver d'un élément si hautement différencié que la cellule nerveuse même embryonnaire. »

C'est à ces arguments que se range le professeur Brachet, de Bruxelles, dans son traité d'embryologie des vertébrés. A propos du système phœochrome, il déclare : « Il est remarquable de constater qu'il existe chez tous les vertébrés, même chez ceux qui n'ont probablement pas de sympathique nerveux; on est dès lors tenté d'admettre qu'il est phylogénétiquement primitif, et que ce dernier n'est que le perfectionnement d'un appareil beaucoup plus simple,

purement glandulaire et dont les rapports avec l'appareil vasculaire doivent être dictés par sa fonction. Les amas phœochromes seraient ainsi le prélude morphologique et physiologique du grand appareil surrénal et sympathique des vertébrés supérieurs. »

Sans vouloir pousser les conclusions aussi loin que faire dériver le sympathique du système phœochrome, nous pensons cependant que cet argument phylogénique a une grande valeur.

Enfin dans ses leçons d'embryologie humaine parues en 1929, M. le professeur Dubreuil, de Bordeaux, se range à cet avis : « La crête ganglionnaire donne les ébauches des ganglions rachidiens; de ces ébauches émigrent des cellules sympathiques qui forment les ébauches sympathiques. De ces dernières de nouvelles cellules s'échappent et donnent les paraganglions qui n'ont plus rien de nerveux dans leur constitution. »

C'est sur ces données que sont basés les nombreux et savants travaux relatés par le D^r Peyron et qui ont fait le sujet de sa thèse de 1917.

Cependant certains auteurs, et en particulier M. le professeur Sabrazès, n'admettent ces théories qu'avec circonspection. Dans la thèse de son élève, Husnot, parue en 1907, nous le voyons signaler, dans la surrénale, la présence de cellules nerveuses. Il s'appuie même sur les données d'autres antérieurs tels que Dogiel : « Ces cellules sont de deux sortes, d'après Dogiel, petites et grandes. Les petites s'imprégneraient bien par le chromate d'argent et le bleu de méthylène. Les grandes échapperaient d'ordinaire à l'une ou à l'autre de ces imprégnations. Les deux types appartiendraient à la catégorie des cellules sympathiques multipolaires outre le prolongement cylindraxile, les petites possèdent des prolongements protoplasmiques qui, en se ramifiant, vont se terminer à la surface des grosses cellules, qu'ils entourent d'un fin réseau. Jamais ces prolongements n'affecteraient de rapports spéciaux avec les cellules glan-

dulaires. Les grosses cellules ne se colorant pas par le Golgi, il est impossible de savoir ce que deviennent leurs prolongements. »

Ces cellules ont été étudiées également par Vialleton, Laignel-Lavastine. Mais tandis que les uns, Arren et Dogiel, les placent dans la corticale, la majorité des auteurs s'accordent à les topographier dans la médullaire.

M. le professeur Sabrazès aurait même rencontré de véritables ganglions inclus dans la médullaire.

Enfin, découverte qui vient encore ajouter à la confusion qui règne en cette question, certains auteurs, et en particulier M. le professeur Dupérié, auraient mis en évidence dans les ganglions et même dans les nerfs sympathiques des cellules ayant la propriété de fixer les sels de chrome.

Quoi qu'il en soit, nous pensons, étant donné la participation relativement rare des cellules sympathiques dans la médullaire de la surrénale, et surtout en considérant les arguments phylogéniques apportés par les embryologistes, que la médullaire de la surrénale peut comme tous les organes être innervée par le système sympathique. Mais que cette innervation nécessaire au bon fonctionnement de la glande n'est cependant pas suffisante pour permettre la néo-production nerveuse désignée sous le nom de neuroblastome.

Anatomie Pathologique

Protocole d'autopsie

Quelles sont les lésions macroscopiques observées dans le neuroblastome ? Ici, nous serons très bref, nous contentant d'indiquer les grosses manifestations tumorales.

Abdomen. Foie gros, lisse ou parfois semé de nodules superficiels en tache de bougie ou intraparenchymateux et arrondis, de coloration pâle quand il y a une forte infiltration graisseuse, mais le plus souvent rouge pâle ou rouge foncé. Il a parfois un aspect marbré par suite de la présence de zones alternativement colorées ou non.

A la coupe, il est plus souvent ferme et présente les mêmes caractères.

Au niveau d'une surrénale ou des deux on note une tumeur adhérente à la paroi, mais indépendante du rein, parfois adhérente au foie ou aux vaisseaux. Son volume est variable, elle peut être lisse ou irrégulière, ferme et de coloration hémorragique. Le plus souvent on ne trouve pas de vestiges de la surrénale au niveau de la tumeur.

A la coupe, cette tumeur est ferme. Parfois cependant on note une dégénérescence kystique (Harbitz) avec liquide hémorragique.

Les ganglions sont hypertrophiés dans tous les territoires. Ils sont eux aussi fermes et hémorragiques.

Le crâne présente de nombreux nodules tant à la partie externe qu'à la partie interne. Mais tandis que le cuir chevelu s'enlève facilement, la dure-mère est fortement adhé-

rente; parfois même elle est envahie par la néoformation, qui cependant n'atteint jamais le cerveau.

La face interne du crâne a un aspect tomenteux et on peut noter la présence de fines aiguilles osseuses qui vont traumatiser les méninges. C'est surtout au niveau de la voûte orbitaire que se fait cette localisation. Ces néoformations craniennes vont comprimer le cerveau et les yeux sans les envahir.

Les autres organes sont le plus souvent indemnes de tout envahissement.

Étude microscopique

Le neuroblastome se produit aux dépens des cellules originelles du sympathique. Il est donc formé par des cellules n'atteignant jamais la différenciation ganglionnaire. Cependant, comme nous allons le voir, les tumeurs qu'elles forment ne sont pas toutes de même type. La cellule peut en effet proliférer soit à son stade initial, sympathogonie correspondant au stade de neuroépithélium pour le stade nerveux central, soit à un stade un peu plus avancé, sympathoblaste, correspondant au neuroblaste.

Comme nous pouvons le voir de suite, le terme neuroblastome peut s'appliquer aussi bien aux tumeurs du système nerveux central et du système sympathique. Aussi croyons-nous que la dénomination de M. le professeur Masson est préférable. Il appelle sympathome toute tumeur embryonnaire du sympathique. Il ne lui reste plus alors qu'à différencier chacun des stades de développement de la cellule tumorale par la caractéristique embryologique : sympathome sympathogonique pour le stade initial, et sympathome sympathoblastique pour le stade plus évolué.

Bien que le neuroblastome corresponde plus spécialement, d'après les descriptions des auteurs, au sympathome sympathogonique, nous ferons une description assez complète de chacune de ces néoformations.

Tumeur Surrénalienne

SYMPATHOME SYMPATHOGONIQUE. — Ce sympathome est principalement formé par des cellules. Comme le dit M. le professeur Masson, elles se trouvent dans cette tumeur sous forme de véritable culture pure et elle redonnent tout à fait l'image de la sympathogonie.

Cellules : Ces cellules, dans l'ensemble des descriptions, présentent les caractéristiques suivantes, résumées par le terme lymphocytoïde que tous les auteurs s'accordent à leur donner.

Leur diamètre est généralement très petit, à peine plus grand qu'un lymphocyte de 5 à 8 μ . La plus grande partie de cette cellule est occupée par un noyau sphérique ou légèrement ovoïde. Ce noyau a la propriété de prendre fortement les colorants; son réseau chromatique est très serré mais grossier; on voit souvent des noyaux picnobiques et dans certaines zones, ils sont en mitose.

Le cytoplasme n'est le plus souvent pas perceptible; c'est à peine si on peut le deviner autour de certains noyaux, mais même dans ce cas il est flou.

Ces cellules sont disposées sans ordre; le plus souvent elles sont entassées les unes sur les autres, prenant parfois l'aspect syncytial, véritables nappes diffuses, ou amas clos.

Cet ensemble présente tout à fait l'aspect d'un sarcome à petites cellules rondes, et le diagnostic ne serait pas possible si on ne trouvait deux formations qui permettent de mettre une étiquette exacte sur cette tumeur : ce sont les fibrilles et les formations dites en rosette.

Fibrilles : Elles se présentent soit sous un aspect diffus, formant feutrage, « mesh-work de Wright », soit parallèles les unes aux autres, d'une longueur parfois considérable, constituant de véritables faisceaux réguliers. Elles sont très minces, très délicates; leur substance peut être finement granuleuse. Elles n'ont aucune des affinités tinctoriales spécifiques du collagène ou de la névroglie. Le colorant de Weigert ne les colore pas. Le Van Gieson les imprègne de jaune, quant au Mallory il leur donne une teinte rouge ou rose jaunâtre.

Si on les examine à un fort grossissement, on peut voir que vis-à-vis de la cellule elles peuvent prendre deux dispositions différentes; ou bien, ce qui est le cas le plus fréquent, elles courent parallèlement à l'un de ses côtés, ou bien elles paraissent traverser la cellule qui semble ainsi leur donner naissance; dans ce cas, elles donnent l'impression d'être les prolongements de ces cellules, véritables ébauches des filets nerveux sympathiques.

Formations dites en rosette : Pour la majorité des auteurs, ces formations suffiraient à signer le diagnostic. On pense en effet qu'elles sont la reproduction fidèle des capsules sympathogoniques de Poll.

Autour d'une masse centrale fibrillaire ou finement granuleuse, et où on ne trouve aucun noyau, formée par les fibrilles ci-dessus décrites, on voit une seule, parfois deux ou trois rangées de cellules disposées radiairement, et qui sont groupées en une sorte de rosace. Nous nous devons cependant de faire remarquer, après Masson, Bailey et Cushing, Mawas et autres, que la description de la rosette telle que nous venons de la donner n'est pas en rapport avec la rosette type. Celle-ci en effet est bien formée par une couronne de cellules disposées radiairement sur une ou plusieurs rangées, mais ces cellules entourent une cavité contenant normalement du liquide; c'est cette forme type que l'on trouve dans les glio-épendymomes, et dans les réti-

nomes. Aussi appellerons-nous par la suite, la forme trouvée dans le sympathique, formation dite en rosette.

La description des caractères principaux que nous venons d'exposer est celle du sympathome à l'état tout à fait indifférencié. Parfois cependant on peut trouver des formes où l'identification est plus aisée. Ce sont celles où l'on trouve une disposition alvéolaire nette. Les cloisons conjonctives issues de la capsule et d'une épaisseur plus ou moins marquée vont pénétrer dans la tumeur, y provoquant une certaine organisation. Les cellules vont alors perdre leur disposition en nappe diffuse pour former de véritables cordons séparés par le tissu conjonctif, et qui vont s'anastomoser entre eux. Ces cordons peuvent parfois cheminer parallèlement, donnant l'impression d'une formation adénomateuse. Nous retrouvons cependant dans ces cas les fibrilles formant feutrage, ou donnant naissance à de véritables faisceaux. Harbitz veut voir dans cette organisation la véritable origine des rosettes, qui, pour lui, ne seraient que la section, perpendiculaire à l'axe, d'un cordon.

La vascularisation de ces tumeurs est assurée par de nombreux capillaires, entourés par une collerette de cellules, le plus souvent en état de dégénérescence ou de nécrose. La paroi de ces capillaires est formée d'un simple endothélium.

SYMPATHOME SYMPATHOBLASTIQUE. — A côté de ces tumeurs indifférenciées, nous trouvons des tumeurs formées de cellules parvenues à un stade plus évolué sans cependant en arriver au stade de cellules ganglionnaires. Elles rentrent dans la catégorie des sympathomes sympathoblastiques de la classification de Masson. Ces tumeurs qui à première vue rappellent la configuration des sympathomes sympathogoniques, s'en différencient par les quelques caractères suivants :

Cellules : Les éléments cellulaires sont là aussi formés par des éléments lymphocytoïdes, mais ce ne sont plus les seuls éléments cellulaires. A côté d'eux, on trouve des cellu-

les tout à fait irrégulières, caractérisées par un noyau volumineux, ayant environ deux ou trois fois le volume de ceux des petites cellules. Ce noyau est plus clair, son réticulum est nettement visible, à nucléole central. Ces éléments, pour M. le professeur Sabrazès, proviendraient de bourgeonnements par amitose des noyaux des petites cellules.

Le cytoplasme est en général plus abondant et se présente sous la forme d'une auréole nettement délimitée. Cependant autour de certains noyaux, il est encore indistinct. Certains auteurs, et en particulier Sussig, ont vu des prolongements dendriformes s'y former.

Certains de ces éléments volumineux peuvent présenter la disposition syncytale sous forme d'une masse protoplasmique énorme possédant le long de son bord plusieurs noyaux semblant provenir les uns des autres par étranglement. Quelques auteurs auraient assisté au stade de fragmentation de la masse syncytiale.

Fibrilles : Dans cette forme, elles présentent avec les mêmes affinités tinctoriales. Par contre leur substance est beaucoup mieux dessinée. Elles se présentent sous forme de faisceaux plus nets et vont parfois jusqu'à simuler la disposition plexiforme des nerfs. Certains auteurs pensent alors que ces fibrilles ne sont en réalité que des neurofibrilles et leur ont appliqué avec succès les colorations par la méthode de Bielschowsky. L'ensemble formé par les cellules et les fibrilles est le même que dans la forme précédente. Les cellules sont groupées en amas « ball like » des Américains, ou disposées en files plus ou moins régulières, parfois même on les trouve dispersées. Mais la formation dite en rosette est beaucoup moins fréquemment rencontrée que dans le sympathome sympathogonique. Dans certains cas, elles peuvent même n'être qu'ébauchées.

En dehors de ces deux formes assez nettement individualisées, on peut, d'après Harbitz, trouver tous les termes de passage et il cite à l'appui de son opinion les avis de Landau

et de Wahl. Bien plus, ces derniers auteurs déclarent qu'en réalité on pourrait au niveau d'une même tumeur trouver tous les stades intermédiaires allant du ganglioneurome inclus au sympathome sympathogonique. Il semblerait donc que si les conclusions de ces auteurs étaient confirmées, on pourrait ne plus concevoir qu'une seule tumeur : le sympathome, cette tumeur étant caractérisée par du tissu embryonnaire sympathique évoluant suivant son cours normal au sein de la tumeur elle-même. C'est du reste l'avis de M. le professeur Sabrazès à propos du cas observé récemment par M. le professeur Dupérié. Les diverses modalités anatomo-pathologiques décrites semblent un peu arbitraires; bien que très utiles pour l'esprit, la réalité semble vouloir établir des transitions insensibles qu'il faut savoir retenir et respecter.

En dehors de ces caractères essentiels servant à baser le diagnostic de neuroblastome, on peut trouver un certain nombre de signes accessoires, qui ne sont pas particuliers à cette tumeur. Ce sont les hémorragies, les zones de nécrose et même de calcification.

Hémorragies. On les trouve dans presque tous les cas de tumeur de ce genre. Elles sont très abondantes, donnant à la masse une teinte rouge plus ou moins foncée. Dans le parenchyme, on trouve des lacunes remplies de globules rouges extravasés, ces globules se retrouvent en abondance autour des éléments cellulaires tant groupés qu'isolés.

Nécrose. — Les zones de nécrose et de calcification ont été décrites par plusieurs auteurs et en particulier par M. le professeur Sabrazès. Cependant, sans vouloir nier leur existence, nous nous permettons de faire remarquer que, le plus souvent, les pièces examinées ont été prélevées au moins dix-huit heures après la mort.

Enfin, une particularité qui semble avoir été mise en lumière par l'école de Lyon, est l'évolution épidermoïde des sympathomes. Il est vrai que ces auteurs sont les seuls, du moins à notre connaissance, à avoir décrit des tumeurs

embryonnaires chez des adultes. Gravier et Bernheim, en 1924, décrivent une tumeur surrénalienne avec métastase médiastinale. Au niveau de cette dernière, on trouve des globes épidermiques. Ils déclarent « Ceci éclaire le problème, puisque ces formations ont été décrites dans les tumeurs se développant aux dépens de l'ébauche sympathique du paraganglion surrénal. Il n'y a pas contradiction entre ces deux formations. » Ne s'agirait-il pas là de ces calcospérites sur lesquels on a tant discuté ? Ou bien, ne serait-ce pas, vu l'âge avancé du malade, une de ces tumeurs que M. le professeur Masson pense être d'origine thymique ?

Telles sont, en résumé, les principales constatations anatomo-pathologiques observées dans le neuroblastome de la partie médullaire de la surrénale.

Métastases

L'ensemble des métastases reproduit, en général, le type de la tumeur primitive. Au niveau du foie, les travées hépatiques sont refoulées pour laisser place à la néoformation ; on trouve dans cette localisation les cellules lymphocytoïdes, les fibrilles, les formations dites en rosette. Cependant, on ne trouve les formations typiques que dans certains endroits et dans la majorité des autres on ne voit que des cellules lymphocytoïdes, donnant l'aspect du sarcome à cellules rondes. Au niveau des ganglions, l'analogie est encore plus frappante, les fibrilles et les formations dites en rosette sont ici très rares et, dans la majorité des biopsies, on a conclu au lymphosarcome. C'est dans la localisation osseuse que l'on retrouve le mieux le type originel. Aussi quelques auteurs ont proposé de faire à leur niveau la biopsie.

Mécanisme des métastases. — Par quel processus vont se produire les métastases ? Dans les observations que nous avons pu étudier, nous trouvons plusieurs d'entre eux signalés.

Tout d'abord, la métastase par voie sanguine. Cette forme est bien mise en relief dans l'observation de Sussig. Et, du reste, l'explication en est facile. C'est une tumeur très vascularisée et, qui plus est, hémorragique. A la coupe, le centre de la tumeur primitive, comme aussi des métastases, se présente sous forme d'un noyau allant du rouge jaune au rouge foncé. Au microscope, on observe de nombreux transsudats tant au milieu des anas cellulaires qu'autour des éléments dispersés, allant même parfois jusqu'à donner naissance à un véritable hématome.

Par ailleurs, nous voyons que la tumeur en se propageant peut atteindre la veine porte ou même la veine cave. Non seulement elle provoque une compression du vaisseau et une destruction de la tunique externe, mais elle va pouvoir détruire complètement la paroi vasculaire et faire pénétrer des bourgeons à l'intérieur du vaisseau, ne faisant ainsi plus qu'un avec lui, au point que l'on ne peut les séparer sans abîmer la tumeur, ou sans enlever une partie de la paroi veineuse.

Il n'est donc pas étonnant que dans l'un ou l'autre de ces cas un bourgeon puisse se détacher de la tumeur et, passant dans le courant sanguin, aille emboliser dans un organe éloigné. Cependant, il faut bien le constater, dans la lésion de la veine porte, le premier organe atteint est le foie qui, véritable filtre sanguin, va arrêter l'embolie à ses dépens. Certains auteurs, toutefois, et en particulier Frew, ne croient pas à ce mode de dissémination.

L'hypertrophie ganglionnaire nous démontre manifestement que la tumeur envahit les lymphatiques. Or, cette hypertrophie est notée dans tous les cas. Des ganglions mésentériques, l'embolie gagne progressivement les ganglions thoraciques en suivant le « dotto toracico », suivant l'expression de Sussig. De là, elle va passer dans le courant circulatoire.

Du reste, l'anatomie confirme cette opinion. Elle nous dit, en effet, que, du côté gauche, les lymphatiques sortent

de la surrénale avec les veines surrenales pour s'unir aux ganglions lombaires et aux lymphatiques aortiques. Du côté droit, ils vont se jeter dans le canal thoracique, sans communiquer avec les ganglions lombaires, et Frew défend cette théorie.

Ces deux modes de dissémination sont communs au neuroblastome et à toutes les tumeurs malignes.

Il nous faut envisager maintenant une autre modalité; d'extension de la tumeur; Sussig l'a assez rapidement exposé sans y attacher, du reste, une grosse importance. Elle est basée sur la possibilité de trouver en divers points de l'organisme des inclusions embryonnaires sympathiques, indépendantes les unes des autres. Ces inclusions vont proliférer suivant un processus évolutif semblable par suite de circonstances indéterminées mais identiques pour toutes. Cette théorie des inclusions multiples est, certes, très plausible, et de nombreuses tumeurs embryonnaires y ont recours. De plus, il ne fait aucun doute qu'au niveau du foie, en particulier, on ne puisse trouver de tissu embryonnaire aberrant.

Cependant l'évolution de la tumeur, rarement généralisée d'emblée et dont les métastases se font d'une façon successive, semble bien témoigner en faveur d'une propagation sanguine ou lymphatique. Et avec Sussig, nous croyons sage de conclure : « La pénétration de la masse blastomatosique dans la veine porte constitue un fait anatomique suffisant pour expliquer la dissémination métastatique dans le foie, et qui rend superflue toute autre théorie. » Nous ne voulons cependant pas écarter l'hypothèse de la diffusion lymphatique.

Enfin, il nous faut signaler une dissémination, qui n'est pas à proprement parler une métastase, mais plutôt une complication. C'est le mode d'invasion par propagation. Certains auteurs ont signalé des cas où l'envahissement du diaphragme avait provoqué une réaction pleurale. D'autres

ont vu l'invasion de la tumeur dans la plèvre à travers le diaphragme provoquer une pleurésie hémorragique.

Mais aucun d'eux ne signale de propagation au rein.

Tels sont les divers mécanismes qui permettent d'expliquer les foyers métastatiques.

Localisation des métastases. — Il nous semble également intéressant de signaler à propos de ces métastases une particularité qui, sans les expliquer, permet cependant, si on y songe, de faire un diagnostic plus précis.

Nous avons vu, en effet, que ces métastases siégeaient au niveau du foie, des ganglions, des os et, plus spécialement, de la moelle osseuse. Or, si nous considérons ces diverses formations chez le nourrisson, ou chez le jeune enfant nous devons noter que ces organes sont ceux qui fournissent le travail le plus considérable, en même temps qu'ils sont très vascularisés. Qu'ils servent à élaborer le glycogène, à libérer le fer, à contribuer à la défense de l'organisme particulièrement fragile à cette époque, par la production de globules blancs ou de corps antitoxiques, ou enfin qu'ils contribuent à développer le tissu osseux, ces organes sont manifestement, et de l'avis de tous les physiologistes, des organes très vascularisés et en pleine période d'activité. Aussi nous comprenons que ce soit surtout à ces divers endroits que viennent se greffer les diverses embolies issues de la médullo-surrénale, d'autant que nous venons de le voir ces embolies se propagent aussi bien par la voie sanguine que par la voie lymphatique.

Cependant certains faits peuvent paraître paradoxaux. Nous avons déjà signalé le fait que la rate n'est jamais atteinte, au moins dans les observations recueillies. Un autre organe, très vasculaire, et où nous n'avons jamais trouvé de métastases, c'est le poumon. Chez l'enfant, la quantité de sang qui y passe est considérable; or, dans ce sang, se trouvent des embolies. Les lymphatiques sont également très nombreux et aboutissent à des ganglions bien individualisés. Ces derniers sont souvent envahis, mais le parenchyme pul-

monaire reste intact. Il est vrai que les cellules tumorales, dans la grande majorité des cas, ne sont guère plus grandes qu'un leucocyte. De plus, en général, rares sont au niveau du poumon les métastases du néoplasme.

Nous pensons donc pouvoir conclure que c'est à leur propriété de vascularisation et à leur stade jeune d'activité que les organes doivent la localisation, à leur niveau, des métastases du neuroblastome.

Diagnostic Histologique

Maintenant que nous avons établi la forme anatomique véritable du sympathome, comment en faire, sur les coupes, le diagnostic ? Ici, nous allons nous trouver en face d'avis partagés.

Nous avons vu que l'on trouvait : 1) des cellules lymphocytoïdes ; 2) des fibrilles grêles ; 3) des formations dites en rosette.

Ces diverses formations représentent, aux dires de Wright et de ses partisans, des formations représentant le stade embryonnaire du sympathique. Mais ici nous devons revenir sur les caractères histologiques des fines fibrilles du sympathique. Pour certains auteurs, et en particulier Sussig, elles semblent prendre naissance à un pôle de la cellule. Pick les a vues naître au niveau d'un amas cellulaire et se diriger vers d'autres amas. D'où ils en concluent que ce sont de véritables formations nerveuses. Ensuite, leurs affinités tinctoriales semblent bien stables et sont en faveur de l'origine nerveuse. Mais d'autres auteurs, et en particulier M. le professeur Sabrazès, déclarent que « tabler sur des méthodes de coloration élective, c'est leur attribuer une valeur absolue qu'elles sont loin de posséder ». Par ailleurs, Schilder appelle l'attention sur le fait que les fibrilles gliales ne prennent pas toujours la coloration spécifique de la glie et que la coloration de Weigert est notamment incertaine pour les fibres normales de la glie. Enfin, il aurait vu, dans la majorité des rosettes, quelques-unes des fibrilles se colorer par le colorant névroglie de Mallory.

Ce rappel posé, voyons qu'elles sont les tumeurs susceptibles de donner des images identiques.

Nous ne ferons que citer la syphilis, par suite de la confusion clinique qu'elle a pu produire. Nous ne trouvons, en effet, dans le syphilome, ni hyperplasie conjonctive, ni dégénérescence amyloïde, ni périhépatite, ni ictère, ni néphrite. Aussi, dès l'examen de la coupe, on peut écarter ce diagnostic.

Plus important déjà est le diagnostic de sarcome soutenu par les anciens auteurs. Dans le cas de neuroblastome typique cette opinion ne peut guère être envisagée. En effet, si les caractères des cellules peuvent être les mêmes que celui du neuroblastome, au moins dans le sarcome globo-cellulaire, nous ne trouvons dans ce dernier cas ni fibrilles, ni formations dites en rosette. Cependant nous avons vu que dans les métastases ganglionnaires ces caractères peuvent manquer, d'où confusion certaine.

Nous croyons inutile d'insister plus longtemps pour écarter le diagnostic de sarcome à petites cellules rondes.

Un autre diagnostic nous arrêtera plus longtemps puisqu'il a été discuté par des auteurs comme Virchow, Kuster et Schilder, dont la compétence ne fait pas de doute, c'est celui du gliome. Quels sont les arguments apportés en faveur de cette tumeur ?

D'abord des arguments de probabilité. Kuster dit que les tumeurs de la médullo-surrénale ressemblent plus à des gliomes que n'importe quelle autre tumeur, et il leur donne le nom de gliome malin. Virchow décrit dans la surrénale des tumeurs malignes ressemblant au gliome. Mais il y a d'autres arguments plus profonds et plus probants.

Pour ces auteurs, les cellules trouvées dans ces tumeurs seraient identiques à celles composant les gliomes. On trouve en effet là des cellules à noyau rond, à charpente chromatique finement réticulée; protoplasma peu coloré et difficile à délimiter. Bien plus, la texture fibrillaire du neuroblastome ne peut être distinguée des textures trouvées

dans le gliome. Par ailleurs, ils soutiennent que dans les gliomes on note la présence de rosettes. Il est vrai que Kuster reconnaît que ces rosettes ne sont pas identiques à la structure en « ball like » du sympathome. Enfin Schilder fait remarquer que les fibrilles de la glie ne prennent pas toujours, comme nous l'avons déjà indiqué, les colorants de la névroglie.

Les partisans de la théorie du sympathome répondent par des arguments de tous ordres.

Wright prouve que des cellules tumorales sont entièrement identiques aux cellules des ébauches sympathiques chez le fœtus et à la suite de son article, on voit des planches qui semblent bien convaincantes.

Pour ce qui est des fibrilles, leur disposition lui semble reproduire tout à fait l'aspect général qu'elles prennent dans le ganglioneurome jeune. Landaü ajoute que ces cellules tumorales ne sont pas seulement capables en se reproduisant de régénérer le type embryonnaire, mais encore qu'elles peuvent se différencier pour évoluer vers un stade plus noble qui est la cellule nerveuse. Pour lui le type évolutif de la tumeur ne serait en rapport qu'avec l'âge à partir duquel la néoproduction s'est développée. Enfin les rosettes des sympathomes ne correspondraient nullement avec les rosettes gliales. Nous avons déjà signalé en quoi consiste cette différenciation.

Herxheimer se base surtout sur des affinités tinctoriales. Il applique le colorant de Bielchowski et trouvant les fibrilles colorées en noir, en conclut au neurocytome.

Malgré tous ces arguments, la question est encore discutée et en 1915 Glomset rapportait ces diverses opinions, sans oser prendre parti. Or, en 1930, Roussy, Lhermitte et Oberling, dans leur rapport, déclarent qu'un gliome est une prolifération atypique, pauvre en fibrilles et riche en cellules, à vascularisation très développée. Toutefois certains gliomes à cellules indifférenciées ont pour caractéristique leur aspect saccomateux, et le polymorphisme des élé-

ments qui les constitue, à tel point que Ribbert a pu croire à leur origine embryonnaire. Mais Roussy, Lhermitte et Oberling ont démontré récemment qu'un tel aspect pouvait être réalisé par une simple différenciation des cellules adultes. Nous voyons donc que c'est à juste titre que les auteurs peuvent diverger d'opinion.

Cependant, nous basant sur les preuves anatomo-pathologiques de Wright et de Landaü, et sur les preuves embryologiques, nous croyons pouvoir conclure avec ces auteurs que le neuroblastome est une tumeur embryonnaire dérivée des éléments indifférenciés du système nerveux sympathique.

Origine

Après avoir démontré la nature sympathique du neuroblastome, nous voudrions rapidement rechercher l'origine de cette tumeur. Les auteurs sont d'accord pour en faire une tumeur embryonnaire redonnant le type cellulaire observé chez le fœtus.

Les éléments sympathiques découverts dans la glande saine peuvent-ils donner pareille néoformation ? Nous ne le croyons pas. Les éléments sont d'abord peu nombreux. De plus, ils sont arrivés à l'état adulte, de telle sorte que leur prolifération, même très active, ne donnerait naissance qu'à une formation plus évoluée, le ganglioneurome, comme l'a démontré M. le professeur Masson dans sa thèse.

Il nous faut donc admettre l'origine embryonnaire. Et ici l'histogénèse va intervenir. Si comme certains l'admettent la médullo-surrénale n'a aucun caractère commun avec le développement du système sympathique, force nous est d'admettre à l'origine du neuroblastome une inclusion cellulaire au cours du développement embryonnaire. Nous aurions ainsi au niveau de la médullo-surrénale une tumeur sympathique, comparable aux tumeurs dermoïdes. Il nous semble cependant plus rationnel d'admettre avec M. le professeur Sabrazès que ces tumeurs « dérivent de bourgeons sympathiques indifférenciés, restés à l'état embryonnaire et devenus réviviscents par la suite. »

Nous n'avons envisagé jusqu'ici que la tumeur embryonnaire sympathique issue de la médullo-surrénale. Si nous l'avons prise comme type de description, c'est qu'elle présen-

te les caractères cliniques et microscopiques les plus complets. C'est en outre à ce niveau que la localisation est la plus fréquente. Cependant cette localisation peut se faire à tous les points où se trouvent des ébauches sympathiques: ganglion carotidien (Harbitz), organe de Zuckerhandt et ganglion coccygien, dont M. le docteur Bonnard, de Bordeaux, nous a montré un cas récemment observé.

Évolution - Pronostic - Traitement

Ce chapitre sera bref. Nous avons établi que le neuroblastome était une tumeur embryonnaire dont la phase initiale était le plus souvent méconnue. Or Harbitz déclare : « The malignancy seems to decrease in proportion to the advanced age of differentiation, and the increasing age of the host, while on the other hand the differentiation of the embryonic tissue into ganglioneuroma and chromaffine tumors increase in relation to the age of the individual. »

Cette citation nous évitera de nous étendre longuement pour dire que le neuroblastome est une tumeur qui évolue d'autant plus vite qu'il est formé par des cellules embryonnaires plus jeunes et qu'il apparaît chez des enfants d'âge plus tendre.

Par ailleurs nous avons signalé que l'âge maximum semblait être neuf ans et que la plus grande partie des cas s'observait avant 3 ans. D'un autre côté nous avons noté que la forme la plus communément observée semblait être le sympathome sympathogonique, forme la moins différenciée. Aussi voyons-nous dans toutes les observations la maladie évoluer avec une grande rapidité. C'est au maximum un an dans le cas de Sturtevant et Kelly, le plus souvent quelques mois, comme dans le cas de notre maître M. le professeur Dupérié.

Devant de telles remarques, le pronostic semble bien sombre. Dans toute la littérature nous n'avons trouvé qu'un cas de survie, due à une opération heureuse ; mais nous

n'avons pas trouvé trace des suites éloignées de cette intervention.

Quoi qu'il en soit, le pronostic, dans l'ensemble des cas, est fatal. Le sera-t-il toujours ? La réponse appartient aux chirurgiens et aux cliniciens qui doivent s'y intéresser suivant la parole de Davis rapportée au début de ce modeste ouvrage. Du clinicien, malgré la rareté des cas, dépend le diagnostic qui permettra au chirurgien d'intervenir en temps opportun.

La tentative de Maldague doit nous inciter à chercher dans une autre voie.

Peut-être pourra-t-on, même à la période des métastases, arriver à juguler l'évolution de cette tumeur par un traitement radio ou radiumthérapique bien conduit.

OBSERVATIONS

Notre but, dans ce chapitre consacré aux cas observés, n'est pas de les citer tous, mais bien de prendre quelques-uns de ceux qui nous ont paru les plus typiques tant au point de vue de vue clinique qu'au point de vue anatomopathologique.

OBSERVATION I

Cas de MEUNIER : *Archives de Médecine des Enfants*, octobre 1927. — Cette observation, admirablement bien prise et très détaillée, nous servira de base.

Gal. Berthe, 6 ans et demi. Entrée dans le service le 12 juin 1926. Décédée le 16.

Antécédents héréditaires. — Juive polonaise, ni tuberculose, ni syphilis.

Antécédents personnels. — Née à terme. Allaitement mixte. Bien constituée. Catarrhes respiratoires fréquents depuis les premiers mois. Rougeole à 3 ans.

Histoire de la maladie. — Début : 7 mois auparavant par douleurs du genou et du coude droits, puis douleurs abdominales, prises pour une appendicite. L'enfant ne se rétablit pas et état général mauvais. Au bout de 4 mois, tuméfactions crâniennes et exophtalmie progressive. Enfin, ganglions cervicaux de croissance rapide. On note un amaigrissement considérable et une pâleur intense.

Examen. — Cachexie profonde, pâleur, œdème des pieds. Aspect de la tête : frappant. Crâne volumineux, de forme irrégulière. Aspect natiforme. Circulation collatérale.

Palper : Saillies indolores, fluctuantes, pas de réaction inflammatoire.

Figure : Exophtalmie avec lagophthalmos. Ecchymose sur la paupière supérieure gauche. Inégalité pupillaire.

Ganglions préauriculaires : Volume d'un haricot.

Physionomie de souffrance :

Cou : Hypertrophie ganglionnaire. Masse irrégulière.

Sous la peau, petites tumeurs du volume d'un gros pois.

Poumons : Matité de la base gauche, avec diminution du murmure en arrière.

Cœur : R. A. S. Pouls à 124.

Abdomen : Gros, tendu. Mat à droite.

Palper : Tumeur de moitié supérieure droite descendant un peu au-dessous de l'ombilic et débordant la ligne médiane. Masse dure, lisse, indolore; bord inférieur tranchant, un peu mobile avec la respiration. Rate non palpable.

Etat général : Enfant inerte. Gémissements ou cri hydrencéphalique. Consciente mais apathique. Elle déclare ne pas souffrir. Appétit conservé. Constipation. Examen des urines, négatif.

Examen du sang : hémoglobine 30 %. Globules rouges, 1.300.000. Globules blancs, 11.600. Hématies se colorant mal. Anisocytose, poikilocytose. Pas d'hématies nucléées, mais quelques hématies ponctuées.

Formule : Poly. neutro.	68 p. 100
— éosino	0,5 —
— baso	0,5 —
Lympho	13 —
Moyens monos	12 —
Grands monos	4 —
Myélocytes	2 —

« En somme, anémie grave avec peu de réaction plastique, mais paraissant secondaire et purement accessoire dans le tableau clinique. »

b) Ponction lombaire. Liquide hypertendu, clair, vaguement jaune. Albumine 56 p. 1.000. Sucre : présence.

Leucocytes : 2,4 par millimètre cube. Un poly pour deux lymphos. « Donc réaction méningée manifeste mais modérée. »

c) Tumeurs du cuir chevelu. Ponction difficile ramenant quelques gouttes de liquide épais, rouge, contenant des fragments. Au micro, grandes cellules irrégulières, dans le protoplasme desquelles se différenciaient parfois des fibrilles. En outre, nombreux poly.

d) Ganglion de la nuque. Biopsie : lymphosarcome (D^r Dustin)

e) Yeux (D^r Coppéz) : papille de stase avec début d'atrophie des nerfs optiques et hémorragies rétiniennes; début de chémosis de l'œil gauche; les paupières peuvent se fermer. Vision conservée.

f) Radio du crâne : négative, sauf réouverture des sutures.

Evolution : rapide, apyrétique très douloureuse. Décès le 16 juin au matin.

Autopsie : 1) de l'abdomen : un peu d'ascite.

Foie : Volumineux, jaune pâle. Nombreux nodules métastatiques blanchâtres.

Loge rénale droite : Masse volumineuse adhérente surtout à une grosse masse ganglionnaire développée sur les faces antérieure et latérale droite de la colonne vertébrale. Pôle supérieur, aucune structure. Pôle inférieur, formé par le rein qui, à la section, est intact.

Tumeur développée dans le bassin, comprimant les calices.

« On ne trouve aucune trace de la capsule surrénale droite. »

Grosses masses ganglionnaires médiastinales.

Macroscopiquement : surface blanche, granuleuse. A la coupe, section blanche, friable, vastes zones de dégénérescence et foyers hémorragiques.

2) *Crâne* : cuir chevelu s'enlève facilement. Multiples tumeurs confluentes molles. Aspect hémorragique. A la section, elles sont rouges, grumeleuses, friables, adhèrent étroitement à la surface osseuse. Si on les enlève, la surface du crâne donne une sensation rugueuse. A la face interne, nouvelle couche tumorale, constituant une nappe adhérente à la dure-mère. « Cette nappe tumorale se prolonge à la face supérieure des orbites, plus développée à gauche. » Transition insensible entre régions saines et zones tumorales.

« Cerveaux et yeux sains. Comprimés mais non envahis. »

Micro : a) *Surrénale droite*. Cortex intact séparé de la tumeur par une gaine conjonctive, sauf en un point, où les cordons sont envahis par du tissu conjonctif renfermant des cellules tumorales.

« On ne trouve pas trace de la médullaire de la surrénale. La

tumeur elle-même est constituée en majorité par de petites cellules lymphocytoïdes, par des sympathicoblastes à noyau plus volumineux et plus clair et un cytoplasme plus abondant et mieux délimité, et par des sympathicoblastes géants plurinucléés. Il y a, en outre, en grande abondance, des fibrilles ne prenant pas les colorants du collagène, mais se colorant fortement par le ponceau de xyloidine; ces neuro-fibrilles sont disposées de façon diffuse dans tous les espaces intercellulaires, soit en constituant des travées plexiformes, ou bien en amas inclus dans une gaine conjonctive et rappelant des nerfs, enfin en amas entourés d'une colerette de noyaux : ceux-ci constituent ce qu'on a appelé les formes en rosette, et nous les avons trouvées à plusieurs épaisseurs de cellules. On rencontre très peu de mitoses, mais beaucoup de pycnoses et de caryorrhexis. La tumeur présente de larges plaques de nécrose et de grandes zones hémorragiques. »

b) *Ganglion mésentérique* : Aspect de sarcome à petites et à moyennes cellules rondes; présence de cellules géantes plurinucléées. Ici, les neuro-fibrilles sont à peine esquissées et se colorent très peu; aucune forme en rosette. Pas de zones dégénérées; peu de mitoses, nombreux caryorrhexis.

c) *Foie* : Dans les zones macroscopiquement saines, le tissu tumoral s'insinue cependant entre les nodules hépatiques, constituant des nodules microscopiques ou s'infiltrant entre les travées de façon éparse. Les nodules sont constitués par des cellules à aspect de moyennes cellules rondes et par des sympathicoblastes simples ou plurinucléés; de là, ces cellules s'insinuent entre les travées hépatiques qu'elles écrasent et font disparaître. Il n'y a pas de différenciation de neuro-fibrilles, ni de formes en rosette. Il y a de nombreuses mitoses et beaucoup de caryorrhexis.

Les grands nodules visibles macroscopiquement ont un aspect de sarcome polymorphe avec gigantisme cellulaire, cellules géantes plurinucléées, noyaux irréguliers; mitoses, pycnoses et caryorrhexis nombreux; trame conjonctive fine; pas de plages de nécrose, ni d'hémorragies.

d) *Tumeur de la voûte crânienne*. Elle est constituée par une majorité d'éléments lymphocytoïdes; on y trouve des sympathicoblastes à un ou plusieurs noyaux. Les neuro-fibrilles sont abondantes, diffuses ou constituent des plexus mal délimités; quelques formes en rosette. Peu de mitoses, beaucoup de pycnoses et de caryorrhexis. Plages hémorragiques et zones de nécrose étendues.

OBSERVATION II

Cas de MALDAGUE : *In Archives de Médecine des Enfants*, octobre 1927, p. 583 :

Fillette de 4 ans et 9 mois. Enfant unique; eczéma à l'âge de nourrisson; accroissement énorme de la taille depuis un an.

Début apparent un mois et demi avant par exophtalmie de l'œil gauche, puis de l'œil droit; puis apparition de bosses sur la voûte crânienne. Pâleur. Amaigrissement. Perte de vision à gauche.

Examen : Taille d'enfant de 6 à 7 ans. Anémie. Pas de fièvre.

Œil gauche : ecchymose de la paupière supérieure, exophtalmie prononcée; paralysie du droit supérieur, cécité à peu près complète.

Œil droit : exophtalmie moins marquée, mais nette et variable; ni ecchymose, ni paralysie, ni perte de la vision.

Crâne : frontal; 4 tumeurs hémisphériques de la grosseur d'une demi-noix; pariétal gauche, une tumeur plus petite, molle, quasi fluctuante.

Face : tumeur de branche montante du maxillaire inférieur; bilatérale, ferme.

Abdomen : ni tension, ni ascite. Foie normal. Rate palpable débordant nettement le rebord costal. Reins non accessibles au palper. Tumeur de la grosseur d'un œuf de poule au-dessus d'arcade crurale gauche, dure, non mobilisable, paraissant faire corps avec l'os iliaque. A la biopsie, ganglion sous-péritonéal, très rouge, reposant sur l'artère iliaque externe et qu'on n'enlève pas par crainte d'hémorragie. Sous chloroforme, à gauche de la colonne vertébrale et paraissant faire corps avec elle, on perçoit une tumeur dure, bosselée, non mobilisable, allant de l'ombilic au pubis. Dans la fosse iliaque droite, on palpe profondément de petites tumeurs arrondies : adénite.

Membres : tuméfaction diffuse, extrémité inférieure du fémur droit indolore.

Examen du sang: hémoglobine, 35 %. Globules rouges, 3.648.000
Globules blancs, 7.800.

Formule : Poly. neutro	30 p. 100
— éosino	5 —
— baso	1 —
Monos	4,5 —
Lymphos	54 —
Myélocytes	2 —
Erythroblastes	3,5 —

Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie. Nombreuses formes jeunes de lymphocytes.

Biopsie : Fragment de tumeur frontale : structure typique du sympathome sympathogonique. Dans les mailles d'un tissu conjonctif richement vascularisé, apparaissent des amas de cellules lymphocytoïdes, à noyaux très colorés et à protoplasme très réduit ou invisible. Le centre d'un certain nombre de ces amas est occupé par un espace clair formé de fines fibrilles enchevêtrées. Cette disposition en rosettes ou en capsules sympathogoniques est caractéristique.

Traitement : Essai d'association des Rayons X au Radium. Quinze jours plus tard, tumeurs et exophtalmie disparues, vision revenue; mais peu de durée. Après quelques semaines, les métastases se développent à nouveau, et dépassent l'intensité première. L'enfant perd en forces et en poids, s'anémie plus fort (hémoglobine, 35 %; globules rouges, 2.060.000; globules blancs, 4.800) et meurt bientôt.

Conclusion : Comme le prouve la biopsie, il s'agit d'un sympathicoblastome dont l'origine n'a pu être précisée faute d'autopsie.

Ces deux observations récentes pourraient nous suffire pour établir les signes cliniques, les données anatomo-pathologiques et même esquisser le traitement du neuroblastome. Cependant nous ne voudrions pas omettre de citer ici quelques-unes des observations qui ont contribué à établir l'entité nosologique qu'est cette tumeur.

OBSERVATION III

Une des plus anciennes que nous ayons pu consulter est celle publiée par William PEPPER dans *The American Journal of Medical Sciences*, 1901, p. 287.

C'est celui d'une petite fille de 6 semaines et demie. A un mois, sa mère observe que son abdomen devient proéminent. Pas de température. Bon appétit. Elle semble avoir parfois des coliques.

Examen : Abdomen distendu de façon symétrique. Circulation collatérale. Tuméfactions dans les régions lombaires postérieures, surtout à droite.

A la palpation, tension. On perçoit dans la région médiane jusqu'à un pouce au-dessous de l'ombilic, une tumeur résistante et qui remplit toute la fosse iliaque droite. Son bord est aigu, mais avec un nodule à gauche de l'ombilic. Le maximum de résistance est situé dans la région lombaire droite.

La percussion montre que la matité hépatique ne dépasse pas le bord costal droit. De là jusqu'à l'ombilic et au ligament de Poupart, grande sonorité. En arrière, sonorité absolue du côté droit, et tympanisme colique à gauche. L'enfant meurt dans des convulsions le 3 octobre 1900, alimenté jusqu'au bout. Quelques petites pétéchies dans chaque région lombaire quelques jours avant la mort.

Autopsie : Abdomen volumineux, rempli par un foie gros descendant jusqu'à la symphyse. Autres organes normaux, sauf la surrénale droite augmentée de volume (noix), dure, d'aspect hémorragique. A la coupe, surface blanc jaunâtre, homogène, avec plages hémorragiques disséminées. Pas d'adhérence. Foie, 2 livres, 8 onces, agrandi en totalité; pas de nodules. Capsule humide, lisse, avec plages rouges et jaunes, aspect marbré. A la section, aspect blanc jaunâtre avec petits foyers hémorragiques. L'aspect suggère l'impression d'une infiltration néoplasique diffuse. C'est avec difficulté qu'on pouvait trouver quelque partie de tissu hépatique normal. Ganglions mésentériques gros, mais non envahis.

Microscopique : Tumeur de surrénale droite, montre à la périphérie la persistance de la glande. On note du tissu fibreux en petits amas, ou formant des alvéoles renfermant de petites cellules lymphocytoïdes en amas. L'auteur pose le diagnostic de lymphosarcome, mais les photographies de coupe démentent cette opinion; nous y trouvons la forme typique des rosettes, signant le diagnostic de lymphosarcome.

L'auteur résume ensuite rapidement quelques observations parues antérieurement.

OBSERVATION IV

Cas PARKER : *Diffuse sarcome of the liver probably congenital* 1880 :

Enfant de 3 semaines, décédée à 5 semaines avec les mêmes signes que plus haut, mais qui avait été prise pour une hérédosyphilitique et traitée comme telle, sans succès du reste.

OBSERVATION V

Cas ORR : *Sarcome of suprarenal capsules, in a child, aged sever weers*, 1900 :

L'auteur, après avoir fait une description clinique très détaillée et rappelant très exactement les symptômes du neuroblastome, rapporte l'examen microscopique suivant : « C'était une tumeur surtout composée de cellules, principalement rondes, de 8 à 10 μ de diamètre, chacune ayant un noyau large et très coloré et une auréole comparativement étroite de protoplasme. Elle était très vascularisée. En quelques endroits, elle était plutôt fibrillaire. Ce tissu fibreux était parfois réuni en alvéoles régulières où se trouvaient les cellules. »

OBSERVATION VI

Cas de LAPOINTE et LECÈNE : *Archives de Médecine Expérimentale*, 1907, p. 71 (Résumé) :

A gauche, masse blanc rosé, dure, infiltrant les muscles prévertébraux; la section est homogène, non kystique. Le rein est normal. Les ganglions sont infiltrés de matière blanche et ferme.

Faible grossissement : travées plus ou moins épaisses de tissu conjonctif limitant des alvéoles irréguliers remplis par des noyaux et une substance interstitielle colorée d'une façon homogène.

Fort grossissement : Van Gieson : Les noyaux arrondis à nucléoles bien apparents et chromatine en réseau, sont dispersés dans une substance interstitielle colorée en jaune homogène par l'acide picrique. On devine bien, sans l'apercevoir nettement, que cette substance est vaguement fibrillaire. Ils peuvent être disposés

en série, très rapprochés, ou agglomérés par 3 ou 4 ou plus. En quelques endroits, les noyaux sont concentriques (rosaces) autour d'une cavité centrale. Les noyaux infiltrent le tissu conjonctif qui délimite les alvéoles; mais on peut toujours les distinguer des cellules rondes beaucoup plus petites qui accompagnent les travées conjonctives colorées en rouge vif par la fuschine de Van Gieson.

« D'après cet examen, nous étions très embarrassés pour classer cette tumeur. »

Sarcome : mais substance fibrillaire; pas réaction caractéristique du tissu conjonctif.

Epithélioma : les noyaux ne rappellent aucun épithélioma connu.

Tumeurs mixtes : structure différente.

MALLORY : Tissu conjonctif coloré en bleu foncé. Noyaux : en rouge clair et nucléole rouge foncé. Substance interstitielle : fibrilles grêles teintées en rouge.

Donc, réaction de la névroglie confirmée par Ribbert.

Cet article avait attiré l'attention de Peyron et Alezais qui mirent en doute l'origine gliomateuse de cette tumeur pour la rapporter au type parasymphome.

OBSERVATION VIII

Cas de HARBITZ : *Archives of Internal Medicine*, 1915, p. 340 :

Ce cas est le deuxième cité par Harbitz dans son article, sous le titre de : « Tumeur kystique primitive de la surrénale avec métastase hépatique. »

Enfant de 6 ans et demi, malade depuis un mois avec des signes de tumeur rapide du foie.

Nécropsie : Gros foie truffé de nodules durs, rouge foncé.

Surrénale gauche : masse kystique (œuf d'oie) contenant un liquide sanglant mêlé de morceaux de tumeur.

Microscopiquement : Dans la paroi, tissu fait de cellules atypiques, presque indifférenciées. A première vue, aspect d'épithélioma; mais à un examen plus attentif, tumeur embryonnaire de tissu non encore différencié. La plus grande partie de la tumeur était nécrotique, on ne la voyait intacte qu'en quelques endroits. Nombreuses petites cellules avec noyau très coloré et protoplasme

très étroit. Ces cellules sont agglutinées, ou séparées par un réseau fibrillaire étroit. Cellules atypiques. De l'examen de ces cellules, on ne pouvait tirer aucune conclusion quant à la nature de la tumeur, mais leur mode d'arrangement ajoutait à leur particularité. Elles formaient des groupes épais bien définis, entourés par un mur de tissu conjonctif épais.

OBSERVATION IX

Cas de GLOMSET : *Archiv of Internal Medicine*, 1915 :

« Tumeur maligne sympathique de la surrénale droite. »

Enfant de 2 ans : Tumeur abdominale depuis un mois avec fièvre, amaigrissement, pâleur et, à la fin, diarrhée et polakiurie. Aucun antécédent héréditaire.

Examen : Enfant petit, maigre, hydrocéphale. Le foie dépasse de deux travers de doigts le rebord des côtes; bord irrégulier. Rate non palpable. Pas d'ascite. On sent une tumeur dans le côté droit entre le foie et la crête iliaque.

Laparotomie : masse volumineuse (tête d'enfant) à droite.

On diagnostique un sarcome inopérable.

Nécropsie : 8 heures après la mort. Peau, gris brun. Œdème des membres inférieurs. Abdomen fait saillie au niveau de l'hypocondre droit.

Crâne : Sinus de la dure-mère contiennent du sang liquide. Les pariétaux sont proéminents des deux côtés, leur face interne est lisse. La dure-mère est adhérente aux os du sommet du crâne. Leptoméninge granuleuse et un peu humide.

Ganglions hypertrophiés. La peau à leur niveau prend une teinte roux-gris. Muqueuse buccale pâle, de même que celle du pharynx et de l'œsophage.

Cavité péritonéale : liquide purulent hémorragique, exsudats purulents. Intestins agglomérés.

Région du rein droit : tumeur dure refoulant le foie et les intestins. Masse sphérique grise ou gris-brun. Capsule de tissu conjonctif adhérente au rein. A la coupe : tumeur marbrée avec zones gris-jaune, gris-rouge ou rouge foncé. On ne trouve pas la surrénale droite.

Foie gros, contient de nombreux nodules. Tissu sain gris pâle.

Moelle osseuse (fémur) marbrée, rouge sombre, à l'épiphyse proximale, noyau hémorragique.

Microscopiquement : Surrénale. La plus grande partie de la tumeur est entourée par une capsule conjonctive envoyant une charpente de trabécules à l'intérieur de la tumeur. On trouve la corticale atrophiée avec cellules en dégénérescence.

La tumeur, dans son ensemble, est constituée par des cellules de 8μ 5 de diamètre. Les cellules peuvent être arrangées concentriquement autour des centres fibrillaires (Rosettes de Küster) ou être éparses, Rosettes rondes ou ovales. A la périphérie on trouve 20 à 30 cellules habituellement en une seule couche. Parfois 2 couches plus ou moins complètes. Noyau légèrement ovale ou rond et mesure de 5 à 9μ , riche en chromatine. Il a une membrane distincte. Plus le noyau est petit, plus il est riche en chromatine, et plus il est coloré fortement. Les plus grands ont une apparence vacuolaire. Rares figures de mitose.

Cytoplasme forme une zone étroite, délicate, massé vers l'extrémité centrale de la cellule, de façon à former un étroit passage d'où une ou plusieurs fibrilles vont sortir pour aller se perdre dans la structure fibrillaire centrale de la rosette. De petits prolongements cytoplasmiques s'étendent dans d'autres directions. En certains points, la structure fibrillaire est particulièrement marquée, chaque cellule envoyant de 1 à 8 fibrilles qui forment réseau. Cependant, en certaines parties de la tumeur où les rosettes sont pratiquement absentes, les cellules sont étroitement empaquetées et on voit peu de fibrilles. Les noyaux de ces cellules sont tous plus ou moins ovales et les figures de mitose sont plus fréquentes que parmi celles formant les rosettes.

Çà et là, dans la tumeur, de larges noyaux ovales, pauvres en chromatine, se trouvent seuls ou sont entassés les uns contre les autres, formant des amas constitués de 3 à 10 noyaux ayant 9 à 12μ ; les cellules sont diffuses, et n'ont pas de cytoplasme. En beaucoup d'endroits, cependant, ces noyaux sont unis par une masse plus ou moins grande de cytoplasme non divisé; les noyaux se trouvent parfois à une extrémité, simulant une cellule géante. Cette sorte de structure se rencontre plus fréquemment là où le tissu conjonctif est bien développé, ou bien juste au-dessous de la capsule où se trouvent les reliquats de la cortico-surrénale. A cet endroit, les formations multinucléées constituent une large partie de la tumeur. En quelques endroits, les noyaux forment un anneau rond autour d'un centre de protoplasma indivisé. En d'autres endroits, des groupes de ces larges noyaux se trouvent

aux deux pôles de la masse cytoplasmique. En d'autres endroits encore, on trouve de larges placards de cytoplasme multinucléé, en partie fibrillaire, en partie homogène, et aussi un noyau petit, très coloré, fortement attaché au syncytium par des fibrilles courant directement dans un cytoplasme indivisé. Là aussi, on trouve d'autres structures, près des travées conjonctives et près de la capsule. L'une d'entre elles est formée par un type distinct de cellules : qui sont grandes, souvent multinucléées, dans lesquelles le cytoplasme très abondant peut être rond, unipolaire ou même multipolaire. Les noyaux sont aussi plus larges et ont une membrane distincte et une large nucléole. Ces cellules ne sont pas nombreuses, sont dispersées et montrent des traces évidentes de dégénérescence. Là où se trouvent ces cellules, on note également des corps ovales, hyalins de 15 à 20 μ dans le tissu conjonctif. Ils ne prennent pas les colorants des corps amylacés. Les cellules plus petites se trouvent en amas épais parmi ces structures, dans le tissu syncytial, les grandes cellules polaires aussi bien que les corps hyalins sont absents dans les parties très actives de la tumeur.

Les fibrilles au centre des rosettes se colorent en rouge par l'éosine, en jaune par le Van Gieson, mais ne se colorent pas par le Mallory pour le collargène. Le Mallory névroglie les colore en bleu clair, mais quelques fibrilles, dans les rosettes et en dehors se colorent en bleu foncé. Le Weigert névroglie ne donne rien. Alzhema pour les cellules amiboïdes de la glie, colore le cytoplasme et les fibrilles en bleu. Bielschonski colore le centre des rosettes en brun, mais parfois les fibrilles sont noires. Par ailleurs, quelques-unes sont distinctement noires, plutôt fibres grêles trouvées près de larges cellules ganglionnaires. Tissu conjonctif : est mince en certains endroits. Ailleurs, il forme presque la moitié de la substance. Entre ces deux extrêmes, on trouve des variations. Là où les trabécules sont fins, la dégénérescence hyaline est marquée. A travers la capsule des groupes de cellules sont abondantes; on les voit se frayer un passage entre les bandes de tissu conjonctif. Les vaisseaux de la capsule sont, en beaucoup d'endroits, entourés par des cellules de la néoformation. Les vaisseaux entrent dans la tumeur à travers les travées. Ils sont, par endroits, abondants; en d'autres, ils sont rares; ailleurs, ils ont une paroi grêle et leur lumière est large. On ne peut reconnaître les artères. Le sang est riche en polynucléés. Des hémor-

ragies plus ou moins grandes sont notées çà et là, mais en plus grande abondance dans ce qui semble être la partie la plus ancienne de la tumeur. Quelques-unes sont récentes, d'autres semblent vieilles, peu sont calcifiées. Fréquemment, les hémorragies sont associées aux zones de nécrose des cellules. De telles zones sont parfois si nombreuses que certaines sections sont composées presque entièrement de cellules nécrotiques. Par contre, elles sont pratiquement absentes en d'autres. Tous les stades, des cellules dégénérées peu colorées, à la complète nécrose de coagulation, se trouvent.

Ganglions : La structure microscopique de larges ganglions et de 2 des plus petits trouvés près de la tumeur restante, est très semblable à celle déjà décrite. Le tissu conjonctif est plus abondant et, dans ce tissu, on voit des cellules ganglionnaires dégénérées, ainsi que des cellules simples ou polygonales avec de larges noyaux. Evidemment cellules chromaffines. Rosettes, en certains endroits, abondantes. Dans le plus petit de ces ganglions, les cellules sont en général arrangées de façon diffuse et mitoses nombreuses. En certains champs des grands nodules, les fibrilles sont nombreuses. Les hémorragies sont fréquentes, de larges parties sont nécrosées. On trouve des cellules dans les vaisseaux sanguins ainsi que dans les vaisseaux lymphatiques.

Foie : Le lobe droit est surtout infiltré avec des cellules de la néoformation. Dans la partie extrême droite, la nécrose est dominante, mais plus près du lobe gauche, nodules de taille variable qui présentent un aspect intéressant. Dans les nodules plus petits, les cellules du foie par places ont été totalement détruites; si bien qu'on voit seulement de rares conduits biliaires. Vers la périphérie, on trouve des travées atrophiées de cellules hépatiques formant une sorte de manchon pour les cellules tumorales. Les rosettes sont abondantes et semblables en taille et structure à celles déjà décrites, excepté qu'un plus grand nombre ont une double rangée de cellules. Les mitoses sont plus fréquentes, même parmi les noyaux des cellules des rosettes, et sont très abondantes dans les cellules avoisinantes. Les noyaux sont parfois de taille variable. Les uns, petits, fortement colorés, sont nombreux. On trouve aussi des noyaux ronds, larges (10 μ), vésiculeux. Là comme dans les autres métastases des amas de noyaux larges, ovoïdes, sont épars parmi les rosettes. Des arrangements glanduliformes en certains endroits. A la périphérie, les autres s'insinuent à

travers les vaisseaux hépatiques, entourés eux-mêmes de cellules; la division cellulaire est fréquente. On trouve aussi des embolies de cellules tumorales dans les veines portes. Le long de la périphérie du foie, juste au-dessous et dans la capsule, il y a une zone continue de cellules tumorales. La moitié environ de celles-ci sont de la petite variété déjà décrite. Le reste du foie est en état avancé de dégénérescence parenchymateuse.

Os longs : Dans presque tous les os longs, métastase dans la partie médullaire. Structure caractéristique, hémorragie, fibrilles bien développées. Rosettes abondantes.

Cette observation est suivie d'un long commentaire où l'auteur n'ose pas se prononcer. Elle nous a paru intéressante parce que très complète, elle montre tous les stades de transition histologique que l'on peut rencontrer.

OBSERVATION X

Cas de WOLBACH et MORSE. *American Journal of Diseases of Children*, août 1918; cité par COMBY, in *Archives de Médecine des Enfants*, 1919, p. 142.

Garçon de 4 ans et 3 mois. Depuis quinze jours son ventre grossit. Depuis huit jours, il est au lit. Langue sèche, pâle, maigre. Stigmates rachitiques. Circulation collatérale. Foie, gros, lisse, dur. Pas d'ascite. Léger œdème des jambes. Urine : 0. Réactions de B.W. et V.P. négatives.

Sang : Hémoglobine, 60 %. Hématies, 2.000.000. Leucocytes, 5.500. Aggravation rapide. Mort 3 semaines après le début des symptômes.

Nécropsie : Foie, poids, 2 kg. 050, lisse, rouge pâle et rouge-jaune avec foyers graisseux opaques non saillants; très friable.

Coupes translucides : aires de tissu blancs et foyers plus grands mous, rouge foncé, saillants, quelques travées de tissu hépatique plus pâle.

Reins et capsules surrénales à droite, rien à signaler. A gauche, le rein est couvert par une tumeur qui déborde vers la ligne médiane, mais isolée, en relation étroite avec la capsule surrénale.

Au centre de la partie triangulaire, on voit un nodule élevé blanc. Au-dessous, masse néoplasique en trois nodules. A la coupe, elle présente une partie de tissu blanc friable, une partie de substance nécrotique d'un rouge sombre avec beaucoup de petits foyers graveleux ou de couleur rouge sphacélique. Nombreux ganglions mous translucides et blancs.

Microscopiquement : Dans le foie, cellules plus petites que les cellules lymphoïdes à noyau bien coloré, ressemblant à des noyaux picnotiques, en nodules ou envahissant les travées de tissu noble.

Surrénale : Les cellules sont identiques, mais les rosettes sont nettes; dans la masse centrale, on note parfois des fibrilles très fines. Le stroma est constitué par un fin tissu fibreux vasculaire.

Rate : Beaucoup d'éosino à type myéloïde.

« La plupart des cellules sont rondes et petites, en plusieurs points se voient des cellules ovales et pyriformes. Çà et là, on trouve des fibrilles très fines formant de petites bandes entre les cellules de la tumeur. On trouve aussi de ces fibrilles en larges faisceaux séparant le stroma conjonctif et les cellules néoplasiques. Les fibrilles sont extrêmement fines, ont une structure granuleuse. »

OBSERVATION XI

Cas de ROSENSON : *Am. Journ. of Dis. of Child*, 1923 :

Néoplasmes on the mediastinum in infancy.

Fille de 8 ans. Ganglioneurome méconnu malgré toux persistante et dyspnée. Faiblesse et perte de poids. Crises de vomissements; parfois, courtes périodes de fièvre irrégulière. A la percussion, matité et diminution du murmure.

R. X. Ombre volumineuse nettement limitée prise pour un épanchement en capsule.

Œil : rétrécissement de la fente palpébrale, droite, enophtalmie et myosis.

Intervention : Grosse tumeur près de la colonne dorsale.

Histologie : Néoplasme composé de cellules ganglionnaires et de fibres nerveuses provenant du système sympathique.

OBSERVATION XII

Cas de LIETCH et VANGO : *Canada M. A. J.*, 1924 :
Hypernéphrome médullaire avec métastases crémeuses.

Garçon de 5 ans.

Entrée : malaise général. Faiblesse depuis 6 mois avec, depuis 4 mois, pâleur croissante.

Examen : Amaigrissement. Ptosis net de l'œil gauche. Faible leucocytose, 10.800.

R. X. Néoformation osseuse dans la paroi de l'orbite gauche.

Dans la suite, apparition de nombreuses tuméfactions du crâne.

Nécropsie : 1) Nombreuses masses tumorales hémorragiques non encapsulées sur face externe de la voûte crânienne au-dessous de l'aponévrose épicroânienne. Quelques nodules extra-duraux à la surface interne.

2) Masse nodulaire hémorragique légèrement plus grosse que surrénale de chaque côté.

3) Pancréas : 3 nodules semblables.

Histo : Sarcome à cellules rondes.

Conclusion : a) Enormes métastases crâniennes.

b) Petite tumeur primitive.

c) Atteinte bilatérale.

d) Absence d'ecchymoses au niveau des orbites.

OBSERVATION XIII

Un cas de neuroblastome : FLENING et DAVIDSON : *Edimbourg, Med. Journ.* 1925 :

Garçon de 4 ans qui tombe du lit sur la tête. Deux jours après, il devient un peu sourd et la mère remarque de grosses veines sur le front et les côtés de la tête.

Une semaine après, l'enfant tombe malade avec pâleur, décoloration des paupières, maux de tête intermittents. Environ deux mois après, il devient tout à coup aveugle, les yeux étant proéminents. Le sang montrait le tableau d'une anémie pernicieuse.

Mémoire et intelligence normales. Mort quatre mois après la blessure.

Micro : A la tête, tumeur charnue, remplaçant tout le tissu sous-cutané du cuir chevelu, pénétrant au travers de la voûte

cranienne dans l'espace extra-dural. Les orbites avaient été intéressées, énucléant les globes oculaires. La tumeur ne devenant sub-durale nulle part, le cerveau reste indemne.

Une seule glande était intéressée : métastase dans le pancréas. Les os longs sont envahis.

OBSERVATION XIV

Cas de DUFORT : *Lyon Médical*, 1925 :

R... Yvette, un mois et demi. Entre à l'hôpital pour une augmentation considérable de l'abdomen datant des premiers jours qui ont suivi la naissance, et ayant été en s'accroissant régulièrement.

Rien à noter dans les antécédents héréditaires : la mère a eu une grossesse normale; l'accouchement a eu lieu à terme. La mère se porte bien actuellement.

C'est le troisième jour après la naissance que l'attention fut attirée sur le ventre de l'enfant. Les parents constatèrent avec étonnement que le ventre grossissait rapidement. Cependant, la fillette n'avait aucun trouble digestif et ne semblait pas souffrir.

A l'entrée, poids 3 kg. 500. A noter que le bébé est très maigre, à part le développement considérable de l'abdomen, dur, tendu, nuancé de circulation veineuse complémentaire. On sent dans le ventre une grosse tumeur, à bord inférieur tranchant : elle occupe tout l'abdomen.

Rien au cœur et aux poumons. Un peu de diarrhée verte. Pas d'albumine.

Globules rouges	3.745.000
Globules blancs	24.000
Polynucléaires	47 %
Grands monos	2 %
Mononucléaires	19 %
Lymphocytes	18 %
Myélocytes	3 %
Eosinophiles	3 %
Divers	3 %

On crut à ce moment que la tumeur perçue était double, composée d'un foie et d'une rate très hypertrophiés. La hauteur de

la tumeur était de 14 centimètres dans les deux flancs. Au milieu, on sentait un petit espace vide, comme une incisure. En réalité, il s'agissait des lobes droit et gauche du foie, comme le prouve l'autopsie, la rate étant normale.

L'enfant mourut quinze jours après son entrée à l'hôpital. L'abdomen n'avait pas cessé de grossir et son périmètre atteignait environ 50 centimètres.

Autopsie : Le foie occupe tout l'abdomen; la rate, cachée derrière lui, est de nature normale. La tumeur hépatique est lisse; elle présente extérieurement des zones verdâtres très accusées et des taches blanches de diverses dimensions (tête d'épingle à une noisette). A la coupe, on aperçoit les mêmes traînées vertes et les mêmes taches blanches. Il s'agit évidemment d'un néoplasme qui a envahi tout le foie en entier.

Le lobe droit a 14 centimètres de hauteur, et le lobe gauche 13 centimètres. La largeur totale de l'organe est de 16 centimètres.

La face inférieure est aussi lisse que la face antéro-supérieure. Pas trace de péri-hépatite. Pas d'ascite. Pas de généralisation abdominale.

En retournant le foie, on aperçoit à droite, sur le rein, une capsule énorme, brun-vert. A la coupe, elle paraît néoplasique. D'ailleurs, elle adhère à la face inférieure du foie, et il est impossible de la séparer. Elle s'est fusionnée avec cet organe. Rien à signaler par ailleurs.

Examen histologique : Les coupes, fixées au formol, colorées par la méthode trichromique de P. Masson, comprennent deux portions distinctes : le parenchyme hépatique et le néoplasme qui l'a envahi. Le foie, dans les parties encore indemnes de cancer, conserve sa texture normale, avec seulement un peu de dilatation des capillaires. Mais les cellules hépatiques elles-mêmes sont rarement saines. Elles présentent le plus souvent de la surcharge graisseuse et sont alors creusées de petites vacuoles confluentes ou d'une grosse lacune claire répondant en négatif à des gouttelettes graisseuses dissoutes dans les bains de toluène. D'autres cellules sont imprégnées de pigment vert; il existe ainsi souvent de véritables apoplexies biliaires intracellulaires.

Le néoplasme est formé par une série de petites plages de toutes dimensions à contours assez nets, et plongées en pleine substance hépatique. A un faible grossissement, ces noyaux cancéreux se présentent sous la forme de petits amas cellulaires arrondis

ou allongés, séparés entre eux par une substance fibrillaire que colore en rose la fuschine et très nettement distincte des travées conjonctives qui la sillonnent et sont teintées en vert intense (par la méthode au vert lumière). On reconnaît encore dans cette substance fondamentale des canaux biliaires ou des travées hépatiques isolées et du sang extravasé. A la limite du cancer, de petits amas néoplasiques s'infiltrèrent progressivement dans le parenchyme hépatique, entre les travées qu'ils dissocient et qu'ils applatissent.

A un fort grossissement, on voit que les cellules cancéreuses sont très petites, leur cytoplasme assez flou et à peine visible; elles sont individualisées par un noyau arrondi, très hyperchromatique. Tous ces noyaux sont d'égale dimension. On ne voit point de mitoses; par contre, les pycnoses nucléaires sont fréquentes.

Souvent, ces cellules *se groupent circulairement*, ménageant entre elles une petite plage arrondie et claire occupée par une substance rosée, granuleuse, ou parfois assez nettement filamenteuse fuchsinophile.

Il n'est pas rare de voir ces cellules se disposer en manchons autour des capillaires biliaires ou des travées hépatiques isolées dans le noyau cancéreux.

L'aspect histologique serait celui du sarcome lymphoblastique (ancien sarcome globo-cellulaire) n'était l'existence de ces petites plages claires arrondies, signalées plus haut et qui sont des capsules sympathogoniques. L'existence dans une trame fibrillaire fuchsinophile de cellules semblables à celles que nous avons décrites et qui sont des sympathogonies (cellules sympathiques embryonnaires indifférenciées), et des capsules sympathogoniques, permet d'affirmer qu'il s'agit en l'espèce d'une propagation au foie d'une tumeur sympathique embryonnaire, ayant très vraisemblablement son point de départ dans la substance médullaire de la surrénale droite, qui fut trouvée énorme à l'autopsie. Cette tumeur, de par sa constitution histologique, doit être rangée des sympathomes sympathogoniques, tumeurs comme on la sait exceptionnelles mais rencontrées surtout chez les enfants, envahissant les organes de voisinage par propagation directe bien plus qu'elles ne font des métastases vraies par voie sanguine.

OBSERVATION XV

STURTEVANT et KELLY : *Journ. Archives de Médecine des Enfants*, 1928, p. 46 :

Une Italienne de 5 ans, se plaignant de douleurs à la tête, au cou et à la hanche droite, est reçue au Saint-Christopher's Hospital (Philadelphie). Ces douleurs durent depuis 4 mois, et s'accompagnent d'amaigrissement et de cris nocturnes. L'enfant garde le lit depuis 3 semaines.

Fièvre : 150 pulsations, 23 respirations. Pâleur de la peau et des muqueuses; tête de dimensions normales; pas d'exophtalmie; vision bonne. Examen des divers organes, négatif.

Examen du sang : Hémoglobine, 75 %; hématies, 2.500.000; leucocytes, 6.000 (60 % de poly.; 40 % de lympho.).

Pression sur la hanche droite un peu douloureuse; raréfaction de la tête du fémur à la radio. Von Pirquet et B. W., négatifs; hémoculture négative. Les amygdales hypertrophiées sont enlevées. La faiblesse augmente, les douleurs s'accusent aux hanches, genoux, dos et épaules. L'anémie s'accroît. Immobilité, les mouvements étant douloureux. Décubitus latéral avec membres fléchis. Fièvre parfois. Réflexes patellaires exagérés. Rien dans le liquide céphalo-rachidien. Deux mois après l'admission, ecchymose de la paupière supérieure gauche, un peu d'exophtalmie bilatérale. Vision et audition affaiblies, paralysie des jambes. Clonus des pieds et signe de Babinski. Sensibilité intacte. Pas d'engorgement ganglionnaire. Ventre gros, hématomégalie. Intelligence nette. Six mois après l'admission, œdème des mains, des bras, des coudes, des pieds, de la face. Congestion pulmonaire. Mort.

Examen oculaire (Dr FR. KRAUSS) : Le 18 septembre, mydriase puis légère exophtalmie, qui augmente graduellement avec suffusions sanguines dans les paupières, limitation des mouvements; on sent que l'exophtalmie est due à une double tumeur orbitaire. Retour fréquent des hémorragies. Le 11 novembre, l'exophtalmie est telle que les globes restent à découvert et immobiles. Pupilles toujours dilatées, milieux oculaires clairs, léger œdème de la rétine avec réplétion marquée des veines. Atrophie optique commençante. La tuméfaction augmente tellement que, une semaine plus tard, les globes oculaires étaient entièrement luxés avec conjonctive très épaissie et sèche à la surface. Opacité de la moi-

tié inférieure de la cornée, puis perforation, hernie de l'iris; le 18 décembre, issue de pus, panophtalmie et destruction des globes.

Autopsie (D^r John Davis Paul) : Derrière la plèvre et le péritoine, grande masse d'un brun rougeâtre, carnée, allant de la cinquième vertèbre thoracique au rein gauche. La coupe, rouge-brun, spongieuse, laisse couler beaucoup de sang. Des noyaux métastatiques se voient dans les os du crâne, les côtes, l'os innominé droit, le fémur et le foie. A travers les productions osseuses, on note d'innombrables petits spicules analogues à des pointes d'aiguilles. Le cuir chevelu étant enlevé, des milliers de petits foyers d'un rouge obscur, variant de un demi à 5 millimètres de diamètre, irrégulièrement circulaires, se voient sur le crâne. Au-dessous d'eux, des spicules osseux se projettent dans la cavité crânienne, lui donnant l'apparence d'une râpe noix de muscade. Dure-mère épaissie, adhérente aux os sans être pénétrée par les spicules. Les os de la base sont mous, pénétrables au doigt. Orbites remplies par des masses analogues à celle de la glande surrénale gauche, repoussant les globes oculaires.

Au microscope, la tumeur primitive est composée de petites cellules en voie de prolifération intense. Ça et là se rencontrent des groupes de cellules plus grandes, mieux délimitées, formant des rosettes. Leur centre est composé d'un tissu granuleux parsemé de fibrilles nerveuses. Dans les noyaux métastatiques, les rosettes sont plus rares et moins facilement décelables. Ces tumeurs pourraient, dès lors, être confondues avec les sarcomes à petites cellules rondes.

OBSERVATION XVI

Cas de SUSSIG : *In Pathologica*, 15 nov. 1928, p. 551 :

Un cas de neuroblastome malin de la capsule surrénale.

Garçon de 6 mois, allaité au sein. Depuis un mois, tuméfaction au niveau des organes génitaux externes avec rougeur de la peau, qui a disparu spontanément. Peu après, les parents découvrent une tumeur dure dans l'hypocondre droit et son abdomen augmente rapidement de volume. Pas de fièvre, un peu de toux. Constipation. Appétit conservé. Puis l'enfant dépérit et on note de la pâleur.

Examen : Enfant frêle. maigre; teint cireux. Apyrétique.

Abdomen globuleux à paroi tendue, circulation collatérale. Foie très augmenté; le lobe droit descend au pubis. Au niveau de la ligne médiane, profonde incisure. Le lobe gauche atteint en bas la ligne ombilicale et transversalement va jusqu'à la ligne axillaire. Le bord apparaît petit, dur, aigu. Surface irrégulière. Pas de grosse rate. Pas d'ascite.

B. W., négatif. Urine, 0. Sang, anémie secondaire.

Diagnostic : Tumeur du foie. Intervention en vue d'une éventuelle vésicule. A l'anesthésie locale, on constate une tumeur métastatique du foie : biopsie.

Autopsie : Région sous-hépatique droite, on trouve une tumeur de la grosseur d'une noix appartenant à la glande surrénale droite. Cette tumeur adhère intimement à la veine porte, mais est complètement séparée du foie. Elle est de coloration en partie jaunâtre, en partie rougeâtre, de consistance dure, de surface bosselée. La séparation d'avec la veine porte est difficile, et elle n'est pas possible sans léser la paroi du vaisseau. A ce même point, la tunique interne de la veine est rugueuse et couverte d'un thrombus pariétal. A l'endroit de la bifurcation de l'aorte abdominale, on trouve sur la veine iliaque commune un corps de la grandeur d'une noisette de couleur rougeâtre : ce corps est très adhérent à la paroi du vaisseau dont on ne peut le séparer.

Foie : Dans son ensemble, très augmenté (2 kg. 500), de couleur rouge brique, de consistance dure, surface irrégulière dont l'examen macroscopique présente des nodules de couleur rouge, en partie bosselée, en partie creusée comme une cicatrice. La face intérieure du foie présente une énorme tumeur. La section de toute l'épaisseur du foie montre une petite couche de tissu hépatique de couleur jaunâtre en forte dégénérescence graisseux. A l'intérieur, on note de nombreux nodules de forme généralement cylindrique et de diamètres variables. A la périphérie membrane fibreuse qui, macroscopiquement, correspond à du tissu vasculaire (thrombus). Au niveau de la veine porte un paquet de ganglions grisâtres qui entoure tout le ligament hépato-duodénal. Le long du canal thoracique, gros ganglions lymphatiques. Rein et surrénale gauche sont normaux.

Histologiquement : *Surrénale droite* : Tissu normal presque complètement disparu. Cependant, au pôle supérieur, petite zone de parenchyme cortical. Ce territoire est entouré d'un tissu fibreux qui est en partie homogène et en partie dissocié en nombreuses

fibres. Le tissu de cette masse fibreuse se colore en rouge clair avec l'éosine et présente des dépôts de pigment hémétique qui se colorent, partie en jaune, partie en brun, partie en vert. Les nodules renferment des amas de substance surrénale qui se séparent complètement du nodule le plus grand, grâce à un tissu fibreux lâche. La capsule qui entoure le gros noyau présente la même structure de tissu fibreux. Dans un petit territoire, présence de la paroi d'une veine (veine porte) qui offre sur la tunique interne un thrombus pariétal. De la capsule pénètrent vers l'intérieur, des travées de tissu conjonctif d'épaisseur plus ou moins variable qui donne une allure alvéolaire.

Le parenchyme du noyau primitif de la glande surrénale est constitué par un ensemble de petites cellules que l'hématoxyline colore fortement. Le noyau de ces cellules est plus ou moins rotundiforme, riche en chromatine et comprend la quasi-totalité de la cellule. A la périphérie, on observe une petite marge de protoplasma. A côté de ces éléments cellulaires qui, à première vue, semblent des lymphocytes, on observe des cellules plus grandes avec protoplasme étroit, noyau clair, tantôt rond, tantôt ovale, parfois aussi piriforme. Enfin, dans certaines cellules, on observe deux noyaux. Avec l'hématoxyline ferrique de Heidenheim et le Van Gieson, on obtient une coloration intense des noyaux.

Au fort grossissement, on observe autour de la cellule la présence de fibrilles ténues qui, tantôt forment des amas, tantôt longent parallèlement le corps de la cellule, tantôt semblent être des prolongements de la cellule elle-même. Au Van Gieson, ces fibrilles prennent une coloration grisâtre. Par la méthode de Weigert, elles ne sont pas colorées.

L'ensemble des cellules forme des amas plus ou moins ronds et de grandeur variable, au centre desquel on observe souvent, à un fort grossissement, un réticulum de petites fibres qui semble correspondre à la formation de rosettes.

La tumeur est abondamment vascularisée. La paroi des nouveaux vaisseaux est formée d'un simple endothélium. Dans le parenchyme, on trouve beaucoup de lacunes remplies de globules rouges extravasés que l'on voit en abondance autour des éléments tant groupés qu'isolés.

Tumeur de la veine iliaque droite : Le nodule se présente entouré d'une capsule de tissu conjonctif en partie compact, en partie dissocié en nombreuses couches. A un endroit, la capsule

est adhérente à la paroi d'un vaisseau. De la capsule pénètrent des travées de tissu conjonctif, formant des alvéoles. Le parenchyme est identique à la tumeur principale, mais pas de rosettes typiques.

Foie : Parenchyme réduit à une petite couche de tissu qui présente une forte infiltration graisseuse. L'intérieur est constitué par une quantité de nodules de forme plus ou moins cylindrique et de grandeur variable, constitués par des cellules lymphocytoïdes. Le nodule se présente entouré d'une couche conjonctive qui, par la coloration spécifique à l'orcéine, révèle le tissu vasculaire par la présence de fibres élastiques. Dans les préparations colorées par l'hématoxyline ferrique de Van Gieson on observe autour des cellules isolées et aussi au centre des amas un reticulum de fibrilles très petites, visibles seulement à un fort grossissement, et qui se colorent en gris. Elles semblent en grande partie être le prolongement de la cellule elle-même.

Ganglions hypertrophiés : Même texture histologique. Pas de lipôides avec le Soudan III.

Cette observation est très intéressante, car elle est très complète, typique et qu'elle nous permet d'envisager la possibilité d'embolies veineuses.

OBSERVATION XVII

Premier cas de VOLPE et BLOISE :

Garçon de 3 ans, à antécédents tuberculeux (cuti-réaction positive, Bordet-Wassermann négatif). Début indéterminé. Depuis 3 mois, saillies du cuir chevelu, dures d'abord, puis fluctuantes; depuis un mois, exophtalmie, surtout droite. Maux de tête, douleurs des membres, fièvre.

Examen : Pâleur, amaigrissement. Forte déformation crânienne due à des tumeurs sur le frontal gauche (volume d'une mandarine), la région pariéto-occipitale gauche, la région occipitale, toutes molles, à consistance de céphalhématome. Exophtalmie bilatérale, surtout intense à droite, où l'arcade même est proéminente. Réouverture des sutures osseuses; veines épicroâniennes très apparentes. Hypertrophie modérée des ganglions de la nuque et du cou. Foie gros et dur; la rate n'est pas palpable.

La ponction d'une tumeur crânienne donne une substance semi-

liquide, rougeâtre, avec des stries blanchâtres. Les frottis révèlent, en plus des globules rouges, d'abondantes cellules de type lymphocytaire et de caractères embryonnaires, des dimensions des grands mononucléaires sanguins.

Les examens du sang traduisent une anémie grave et qui augmente rapidement (en quinze jours, globules rouges : 1.345.000, 1.100.000, puis 1.000.000; globules blancs : 8.200, 8.000, 8.000).

Formule : Neutro	47	35	80 p. 100
Eosino	2	6	3,5 —
Baso	1	1	0 —
Lymphos	8	43	13 —
Monos moyens..	27	0	2 —
Grands monos..	4	6	0 —
Myélocytes	5	5	4 —

Cellules de Rieder et de Turck : 6, 3 et 3 % d'hématies nucléées.

Evolution : Aggravation rapide, augmentation des tumeurs crâniennes, de l'exophtalmie, de la circulation veineuse épicroanienne. Fièvre : 38 à 39°. Apparition de tumeurs abdominales (fosse lombaire droite, près du rein, et fosse iliaque gauche, en relation avec l'os coxal). Profonde cachexie et décès après trois semaines, l'évolution ayant pris environ quatre mois depuis la première tumeur crânienne.

Autopsie : Crâne. — Sous le cuir chevelu, tumeurs rouges, très molles, se fluidifiant en une bouillie puriforme, à la face profonde de la calotte, entre celle-ci et la dure-mère, masse tumorale de même aspect. Le toit de l'orbite droit porte une tumeur identique sous laquelle l'os est infiltré et transformé en bouillie rougeâtre.

Thorax : Le long de plusieurs côtes, des deux côtés, on observe, vers la cavité pleurale, des formations néoplasiques de même aspect et consistance que les autres tumeurs. Tuberculose pulmonaire et médiastine.

Abdomen : Foie hypertrophié, lisse, parsemé à la surface et en coupe de nombreuses taches jaunes et rouges. Rate normale.

Dans le flanc droit existe une masse du volume du poing d'un adulte qui adhère postérieurement aux piliers du diaphragme, d'aspect lobulé, comme si elle était formée d'un conglomérat de ganglions.. Le rein est enveloppé dans cette masse. A la coupe, on voit que le rein est infiltré dans son pôle supérieur et dans une

pyramide inférieure, de couleur rougeâtre avec des espaces circulaires limités par la capsule et offre en plus des zones jaunes de caséification. Il y a plusieurs ganglions augmentés de volume, quelques-uns du volume d'un œuf de pigeon, qui occupent la région préaortique. Sur la face interne du coxal gauche, autre formation de même aspect.

Au microscope : Fragments de la masse périrénale et des tumeurs craniennes. « Dans toutes les préparations, on observe une tumeur formée par des cellules mononucléées d'aspect lymphoïde, à noyau rond, quelques-unes riches en chromatine, d'autres, plus claires, mais pâles. Quelques-unes présentent un halo de protoplasme très fin. Elles ont des dimensions différentes; il y en a de grandes, mais le plus grand nombre ont les dimensions d'un lymphocyte. Il existe aussi des cellules multinucléées. Entre les cellules, on a pu colorer un fin réticule fibrillaire qui donne à l'ensemble un aspect adénoïdien. On observe de nombreux petits vaisseaux capillaires à parois très fines et dans quelques préparations de nombreux foyers d'hémorragie. »

OBSERVATION XVIII

Second cas de VOLPE et BLOISE :

Garçon de 4 ans. Aucun antécédent. Début trois mois auparavant : fièvre (39°), constipation, douleurs dans le membre inférieur droit. Depuis un mois et demi, exophtalmie, surtout du côté droit. Ecchymoses palpébrales. Abaissement du globe oculaire droit en même temps que la projection en avant. Myosis double; régions zygomatiques saillantes et rénitentes, petit noyau comme un pois dans la région sourcilière droite. Le reste du crâne est normal. Pâleur intense. Hypertrophie des ganglions du cou, circulation veineuse plus apparente. Abdomen augmenté. Foie hypertrophié (quatre travers de doigt sous les côtes); rate normale. Scrotum et jambes un peu infiltrés.

Les examens du sang confirment la gravité de l'anémie. Hémoglobine : 55 puis 35 %; globules rouges : 2.500.000 et 2.195.000; globules blancs : 9.600 et 7.100.

Formule sans particularité: cellules de Türk et quelques globules rouges nucléés.

La ponction lombaire donne un liquide normal.

Ponction de la tumeur zygomatique : liquide sanguinolent.

Evolution : Aggravation rapide; augmentation de l'anémie; épistaxis, œdème des pieds et du scrotum, ganglions inguinaux accrus. Forte protrusion des yeux, que les paupières ne couvrent plus. Fièvre plus forte. Marasme et décès après quatre mois de maladie.

Autopsie : Crâne. — Entre la face interne et la dure-mère, on trouve de nombreuses petites tumeurs rondes, rouges, encéphaloïdes, du volume d'une lentille, au niveau desquelles l'os est érodé. Des tumeurs du même genre tapissent le toit et les parois latérales des orbites, et de là s'étendent sur le frontal et dans le muscle temporal où elles forment les reliefs zygomatiques décrits plus haut. Cerveau intact. Liquide céphalo-rachidien un peu xantho-chronique. Atteinte des ganglions cervicaux.

Abdomen : Foie augmenté, en dégénérescence grasse; pas de néoformations macroscopiques. Rate normale; dans le flanc droit, on trouve une énorme masse rétro-péritonéale, qui s'étend jusqu'au flanc gauche. Elle est d'aspect lobulé, rouge foncé. Cette masse adhère en arrière aux piliers du diaphragme et à la colonne; en haut, au foie, au pancréas et au duodénum; elle entoure le rein droit, adhérant à sa capsule, mais sans la traverser.

Surrénale aplatie. Cette masse, à la coupe, paraît formée d'une série de parcelles plus ou moins dégénérées. Hypertrophie des ganglions mésentériques, iliaques et inguinaux. Dans l'os coxal gauche, tumeur du volume d'une mandarine, rouge vineux, adhérente à la table interne.

Examen microscopique : On trouve surtout, tant dans la masse périrénale que dans les métastases du frontal, des cellules lymphocytoïdes; puis des cellules avec noyau volumineux, pâle, irrégulier; enfin, des cellules multinucléées. On a pu colorer quelques fibrilles collagènes et on a vu de petits foyers hémorragiques.

Ces observations présentent un gros intérêt. C'est en effet en se basant simplement sur les examens des auteurs sud-américains que le D^r Meunier a rétabli le diagnostic exact de neuroblastome. Et ceci doit nous montrer à quel point le diagnostic peut être rendu difficile pour des médecins non avertis.

OBSERVATION XIX

Cas de HAGSTROM : *In American Journal of Obstetric and Gynecology*, may 1930 :

Dystocie fœtale due à une métastase hépatique de neuroblastome.

La difficulté du travail à cause d'un foie très augmenté de volume est si rare que le signaler semble justifié. Après une revue très sérieuse de la littérature, j'ai été incapable de trouver rapporté quelque cas semblable.

Mme O. S..., 39 ans, Enceinte de sept mois, huitième grossesse, les autres normales. Grossesse actuelle normale. Bassin ample. Bon état général mais fatigue. Après 24 heures de travail, pas de progrès. Douleurs toutes les trois ou quatre minutes. Présentation par le pied. On est obligé de faire l'éviscération du fœtus.

Autopsie du fœtus : Abdomen distendu à la partie supérieure par une masse de 700 grammes qui est le foie. Surface nodulaire, capsule chagrinée.

A la coupe, tissu ferme, présentant une apparence granitée.

Le foie est en majeure partie composé de masses irrégulières petites, séparées par des masses de foie, gris-brun. Il ressemble grossièrement à un foie marbré avec métastases néoplasiques.

Rein droit normal. Surrénale droite absente. A sa place, tumeur ronde attachée au pôle supérieur du rein par un pédicule fibreux court. La tumeur est encapsulée, dure, rouge sombre, de section homogène sans détails structuraux visibles et ressemble à un caillot.

Microscopiquement : Surrénale. — Pratiquement, la glande entière a été détruite par une néoplasie. On trouve par endroits des îlots de la capsule et du cortex. La tumeur est formée de cellules rondes, un peu plus grandes qu'un lymphocyte. Elles sont disposées en petits groupes qui, parfois, forment de pseudo rosettes. A un fort grossissement, on trouve un noyau ovale ou rond, à nucléole excentrique et gros réseau de chromatine. Seules quelques cellules montrent des traces de cytoplasme. Il y a des extravasations sanguines.

Foie : Une grande partie du foie a été remplacée par un néoplasme composé de cellules semblables à celles de la tumeur sur-

rénalienne avec les mêmes groupements de cellules. Grosses invasions de globules rouges.

OBSERVATION INEDITE

(due à l'obligeance de MM. les Professeurs Sabrazès et Dupérié)

Pierrette L..., 4 ans. Entre à l'hôpital des Enfants parce qu'elle a de la fièvre, du strabisme divergent et du ptosis de la paupière supérieure droite, dénotant une atteinte des nerfs crâniens.

Antécédents : Seule enfant, de parents en bonne santé. N'a jamais été malade et a été nourrie au sein.

Histoire de la maladie : Aurait souffert, il y a un mois environ, de la hanche gauche. Cette douleur a, du reste, disparu peu à peu et ne paraît pas avoir été très importante, gênant seulement la marche.

Il y a une quinzaine de jours, après avoir présenté un peu d'otite externe bilatérale, l'enfant doit s'aliter. Elle est fatiguée, fait de la fièvre, présente une langue sale, devient grognon; lorsqu'on la touche, elle crie. Quelques râles au niveau des poumons; le médecin pense à une bronchite grippale, lorsque surviennent ptosis et strabisme.

Examen : Enfant très pâle, teint cireux de malade exsangue, sans qu'on puisse déceler d'hémorragie. Rien dans les selles, les urines, le pharynx. Pas de taches purpuriques. Dans le décubitus, l'enfant est à peu près calme; mais dès qu'on la touche, dès qu'on veut l'asseoir, elle crie, se débat, a l'air de souffrir; cependant, on ne détermine en aucun point une douleur localisée.

Au niveau de la face, on note un léger ptosis à droite, du strabisme interne de l'œil droit très peu accusé; pas de signes de paralysie faciale; les réflexes pupillaires sont normaux; ni œdème, ni ecchymoses palpébraux, ni exophtalmie. Dans la bouche, denture en bon état; langue saburrale. Pas d'inflammation des amygdales : on note seulement la grande pâleur de la muqueuse. Au niveau du thorax, quelques gros râles de bronchite, peu nombreux.

Abdomen : Foie gros, ventre normal. Pas de grosse rate.

Pas de ganglions. L'examen du système nerveux est négatif.

On pratique un abcès de fixation, on donne de l'urotropine et de l'hémostyl.

Le diagnostic d'encéphalomyélite est celui qui semble le mieux adapté aux symptômes cliniques.

La fièvre persiste, irrégulière, oscillant entre 38°5 et 39°5. Le pouls est rapide, l'état général s'aggrave, l'enfant tombe peu à peu dans un coma progressif, d'où elle sort seulement lorsqu'on la touche, pour crier de souffrance. Elle vomit en fusées à plusieurs reprises.

Le coma s'accroît, et l'enfant meurt au bout de huit jours dans le marasme.

Un certain nombre d'examen ont été pratiqués.

Liquide céphalo-rachidien : clair, eau de roche. Réaction de Pandy : négative. Albumine normale, 0 gr. 20 pour 1.000. Sucre légèrement diminué. Réaction cytologique tout à fait réduite. Pas de microbes. Présence de quelques hématies. Rares polynucléés neutrophiles.

Sang : B. W. négatif.

Hémoglobine : 55 %.

Globules rouges : 2.535.000; globules blancs : 21.700.

Formule leucocytaire : Polynucléés neutrophiles....	57,35 %
Lymphocytes	27,24 »
Monocytes	11,80 »
Monocytes multilobés	2,85 »
Eosinophiles	0,34 »
Mastzellen	0 »
Formes d'irritation	0,32 »

Globulins normaux. Hématies granuleuses, 2 à 3 par champ.

Protocole d'autopsie : Crâne. — Dure-mère adhérente à la voûte crânienne. Elle en est séparée par des fongosités hémorragiques plus ou moins volumineuses et plus ou moins saillantes. La face arachnoïdienne de la dure-mère est libre et d'aspect nacré. Elle est néanmoins soulevée par des nodosités irrégulières dues aux fongosités sous-jacentes qui soulèvent la dure-mère et font saillie dans la cavité crânienne.

Sur l'épicroâne, par contre, on trouve des nodosités plus ou moins étalées faisant saillie et relief perceptible au toucher. Par places, cette voûte crânienne présente des taches hémorragiques. A ce niveau, la surface osseuse est relativement friable. Peut-être y a-t-il là envahissement de l'os par les fongosités tumorales sous-jacentes.

Surrénale droite pathologique : hauteur 4 centimètres; largeur 2 cm. 5; poids 26 grammes. Volume d'une petite mandarine. A la coupe, tissu blanchâtre, vaguement lobulé, parsemé de truffes brunâtres, hémorragiques à l'état frais, de volume variable (bill. à jouer ou lentille). L'une d'elles, exactement sphérique, a un diamètre de 2 centimètres.

Surrénale gauche : aspect tout à fait normal.

Reins : blancs sans métastases.

Rate de volume moyen. Pas de métastases.

Pancréas d'aspect normal.

Ganglion mésentérique : volumineux, irrégulièrement lobulé; présente des zones blanchâtres, une petite zone ocreuse, et de vastes surfaces très congestionnées. Un autre ganglion plus petit contient une pulpe hémorragique avec, au hile, une zone plus claire.

Foie : gros (695 grammes), coloration très pâle. Pas de périhépatite. Pas de métastases sur les fragments apportés.

Thorax : petite quantité de liquide pleural, surtout à droite. Rares ganglions médiastinaux.

Poumons : œdème pulmonaire d'un haut degré : pas de métastases.

Examen histologique des pièces 1

1° Tumeur de la surrénale : Tumeur formée de petites cellules à noyau picnotique souvent hyperchromatique sans liséré cytoplasmique bien reconnaissable. Capillaires sanguins cernés par ces cellules, en bien des points. Beaucoup de foyers hémorragiques. A côté de ces cellules, on trouve des amas de cellules rondes, à noyau plus clair provenant de bourgeonnements par amitose des précédentes cellules.

A noter la disposition en îlots avec zone apparaissant en clair au centre. Les cellules sont, autour de ce centre clair, disposées en une sorte de couronne, par amas superposés ébauchant des rosaces en fleurs composées. Un bon nombre des vaisseaux sont des lacs sanguins sans paroi propre.

L'hématoxyline au fer picro-ponceau révèle dans les espaces clairs bordés par les cellules, un réseau de fibrilles très grêles colorées en rouge pâle. On trouve, çà et là, des cellules de type sympathique avec un ou deux noyaux centrés par un gros nucléole. Parmi ces cellules, les unes sont en chromatolyse cytoplasmique, d'autres ont une substance chromatophile bien marquée.

Dans les territoires riches en cellules sympathiques, la multinucléarité de ces cellules est fréquente, et les petites cellules ci-dessus décrites sont relativement moins abondantes.

L'examen des régions riches en pseudo-rosaces et qui donnent une image de disposition morphologique faisant penser à une sorte de cratère central, montre un état fibrillaire interstitiel, renforcé au centre des formations à figure de cratère. Il s'agit d'un dispositif neurospongieux.

On trouve du tissu surrénal normal adjacent à la tumeur, laquelle semble implantée dans la région médullaire.

2° Ganglions métastatiques. La tumeur, à première vue, a un aspect sarcomatoïde; mais dans l'interstice des cellules est ce même réseau de neurosponge très délicat. La disposition en îlots et rosaces avec espace fibrillaire central est ici moins nette, et varie avec les points examinés. Cet état fibrillaire n'a rien à voir avec de la fibrille qui se colore par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory en bleu. Cette substance réticulée fibrillaire, à filaments très grêles, et plus ou moins granuleux par places, présente des contreforts plus épais sur les bords.

La coloration May Giemsa met bien en évidence les cellules sympathiques adultes, plus ou moins évoluées avec leur substance chromatophile et leurs prolongements. Elles sont essayées dans la tumeur.

Le trichrome de Masson colore en rose le tissu neurospongieux qui est, de cette façon, bien mis en évidence. Il y a des territoires complètement nécrosés dans cette tumeur. Le May-Giemsa ne montre ni éosinophiles, ni mastzellen. Le sympathome est quasi adulte en divers points.

3° La métastase sous-durémérienne se présente sous une forme plus riche en collagène qu'ailleurs. On voit des travées perpendiculaires ou obliques par rapport à la dure-mère.

Ces travées limitent des espaces où sont des cellules à noyau quasi nu, rond ou ovale, hyperchromatique, de très grande inégalité de volume; cellules de même type que celles de la tumeur-mère. On note parfois deux à trois noyaux, dans une même cellule, le cytoplasme étant dès lors très réduit. Le volume de ces noyaux varie du simple au double. La chromatine y est en réseaux épais avec renforcement aux points nodaux. Les petites cellules ont un noyau pictonique sans nucléole visible.

La profusion des foyers hémorragiques est telle dans cette localisation qu'on trouve dans une coupe cinq caillots. Il y a là une véritable pachyméningite hémorragique. Pas d'éléments sympathiques adultes. Néanmoins, une certaine évolution s'est accusée dans quelques-uns des éléments cellulaires de la tumeur. Souvent, à côté de très petites cellules, on en voit une plus volumineuse, parfois à noyaux multiples, mais non encore différenciée en cellule ganglionnaire adulte. En somme, prosympathoblastome et sympathogonies.

4° Métastase épiceranienne. La cytologie est la même.

Cellules néoplasiques en amas; moins d'hémorragies, collagène abondant. On trouve des formations de substance anhiste formées de corps emboîtés, colorés en bleu par le Giemsa, en brun par l'hématoxyline. Ce sont là des calcosphérites en évolution, ayant parfois l'aspect de bonnet phrygien tassé sur lui-même. Dans cette métastase, on remarque aussi des géodes, comme dans la tumeur-mère.

En résumé, dans ce sympathome embryonnaire, on trouve toutes les formes intermédiaires entre les sympathogonies et les cellules ganglionnaires adultes, en passant par l'étape sympathoblastique. A côté de territoires du type sympathicogoniome, il existe des foyers de type prosympathome dans lesquels on trouve des sympathoblastes s'acheminant vers le stade adulte.

CONCLUSIONS

1° En dehors des tumeurs classiquement observées dans les autres organes, sarcome ou épithélioma qui prend ici le nom de paragangliome d'Alezais et Peyrou, il peut se produire au cours de la vie embryonnaire des anomalies telles, niveau de la médullo-surrénale, qu'elles provoquent une prolifération des cellules originelles du sympathique, d'où formation de tumeurs nerveuses embryonnaires sympathique : c'est le neuroblastome de Wright;

2° Ces neuroblastomes sont caractérisés anatomiquement:

a) Par la forme de leurs cellules;

b) Surtout par la présence de fibrilles présentant l'aspect de cylindraxes, mais sans myéline, et n'ayant aucun rapport avec les fibres de la glie;

c) Par la formation dite « en rosette »;

d) Par la production de métastases hépatiques, osseuses et ganglionnaires;

3° Les signes cliniques, très variables, sont surtout dus à la présence des métastases. Cependant leur caractère congénital doit faire noter l'âge précoce de leur développement.

Nous devons ajouter que, en dehors des métastases déjà signalées, les autres organes sont toujours respectés.

Enfin l'évolution est très rapide;

4° Le traitement chirurgical, qui pourrait peut-être donner quelques résultats à la phase surrénalienne (Lehmann)

n'est jamais mis en jeu, par suite de la difficulté du diagnostic. Aussi ces tumeurs, essentiellement malignes, ont-elles une issue fatale quand elles ne sont pas, ce qui se produit le plus souvent, qu'une découverte nécropsique.

VU, BON POUR IMPRIMER :

Docteur DUPÉRIÉ.

VU :

Le Doyen,

C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 10 Décembre 1930.

Le Recteur de l'Académie :

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELL. -- Primary Hypernœphroma of the Liver (*Annals of Surgery*), An. 1928, page 829.
- ALEZAIS et PEYRON. — Les tumeurs dites gliomateuses. *Compte rendu Soc. de Biologie*, 1907, p. 549.
- Paragangliomes médullo-surrénaux avec involution épidermoïde au début. *C. R. Société de Biologie*, 1910, p. 219.
- Les parasymphomes de la capsule surrénale et l'origine des sympathomes embryonnaires. *C. R. Société Biologie*, 1912.
- Sur l'histogenèse et l'évolution des sympathomes. *C. R. Société de Biologie*, 1920, p. 540.
- AMBERG et KUSTER. — *Archives de Pédiatrie*, 1904, p. 582. Cité par WRIGHT.
- AMEUILLE. — Cancer des capsules surrénales. *Bull. Association Franç. pour l'étude du cancer*, 20 mars 1911.
- APERT. — Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales. Hirsutisme et progeria. *Bulletin de la Soc. de Ped.*, 1910, p. 501.
- BAILEY. — *Annales Anatomie Pathologique*, 1928, p. 661.
- BLAND SUTTON. — A remarkable tumor general adrenal malignancy. *British Med. J. London*, 1918, p. 592.
- BLUMENSAT. — Sympathico blastome des deux surrénales chez l'adulte. *Virchow's Arch. f. Path. Anat.*, 1928, p. 431.
- BOGOLYUBOFF. — Adénosarcome embryonnaire du rein. *Arch. für Klin Chir.*, 1906, p. 149 et 63.
- BORDET et CORNIL. — Tumeurs de la surrénale à topographie médullaire. *Bulletin de l'Ass. franç. pour l'étude du Cancer*, avril 1923, page 324.

- BIEBI und WICHELS. — Physiologische und pathologisch-anatomische Betrachtungen im Anschluss an einen Fall von Paraganglion beider Nebennieren. *Wirchow's Arch. für Path. Berlin*, 1926, p. 182.
- BOURGEAIS. — Microglie et Névrologie. *Annales d'An. Path.*, 1930, page 853.
- BOYD. — Three tumors arising from neuroblasts. *Arch. Surg. Chicago*, 1926, p. 1031.
- BROWN. — Tumors of suprarenal. *J. urol. of Baltimore*, 1924, p. 587.
- BRIN. — Thèse de Paris, 1892.
- CABOT. — Malignant tumor (Neuroblastoma ?) involving bronchial and retroperitoneal lymphatic glands, right lung, liver and kidneys. *Boston Medical and Surg.*, 1927, p. 25.
- CAPON. — Neuroblastome des glandes surrénales. *J. Path. and Bact.*, 1928, page 659.
- CARTER. — Les tumeurs malignes de la surrénale avec observations. *Am. J. Diseases of Children*, 1922, p. 244.
- COMBY. — Le Neuroblastome sympathique. *Arch. de Méd. des Enfants*, 1919, p. 142.
- CORNIL, HERTZ et LELIÈVRE. — Sympathomes embryonnaires multiples. *Bull. de la Soc. Anatomique de Paris*, 1923, p. 695.
- COOPER. — Le diagnostic des tumeurs surrénales. *Presse Médicale*, 1904, p. 432.
- CROSSAU. — Multiples tumors of neck, face and trunk. *J. Chir. North America*, 1929, p. 1262.
- DALTON. — *Trans. of the Path. Soc. of London*, 1885, p. 247.
- DAVIDSON and HURST. — Cases of neurocytoma of adrenal. *British J. of Surgery*, 1927, p. 216.
- DAVIS. — Tumeurs malignes de la surrénale. *Arch. of Int. Med.*, 1911, p. 60.
- DUNN. — *J. Path. and Bacteriol.*, 1915, p. 456.
- DUFOUT, MARTIN et SAUTEREAU. — Sympathome embryonnaire de la surrénale droite avec énorme propagation hépatique. *Lyon Médical*, 1925, p. 414.
- EWING. — *Neoplastic Diseases*, 1928.
- FILIPPELLA. — Contributo allo studio dei tumori primari delle capsule surrenali. *Policl. Roma*, 1924, p. 449.

- FISCHER. — Ueber neuroblastome. *Med. Klin. Berlin*, 1916, p. 810.
- FLEMING and DAVIDSON. — Un cas de neuroblastome. *Am. J. of Diseases of Children*, 1925, p. 738.
- FREW. — On carcinoma originating in the suprarenal medulla in children. *Quartely Journ. of Med.*, 1910, p. 123.
- FULLER. — Malignant diseases of the adrenal with report of a case. *Jour. urol. Baltimore*, 1922, p. 77.
- FUNK. — Malignant tumors of the suprarenal. *Progress Medical of Philadelphia*, 1923, p. 317.
- GIBSON. — Diagnosis with classification of adrenal tumor syndroms and report of cases. *Journ. urol. Baltimore*, 1927, p. 33.
- GLOMSET. — Tumeur maligne de la surrénale droite. *Arch. of Intern. Medecine*, 1915, p. 340.
- GRAVIER et BERNHEIM. — Cancer bilatéral des glandes surrénales avec généralisation médiastinale et syphilis pulmonaire concomitante. *Lyon Médical*, 1924, p. 223.
- GRAVIER, PAUPERT, RAVAUT. — Cancer bilatéral des capsules surrénales à symptomatologie médiastinale. *Lyon Médical*, 1926, p. 165.
- GOUPIL. — Thèse de Paris, 1907.
- GUNBY. — Neuroblastoma sympathicum. Report of one case. *American Jr. Medical Sciences*, 1920, p. 207.
- GUTHRIE and EMERY. — *Tr. Clin. Soc. London*, 1907, p. 175.
- GUYOT et NORD. — Tumeurs épithéliales sous-hepatiques d'origine surrénale. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1920, p. 530.
- HARBITZ. — Tumors of the sympathetic nervous system and the medulla of the adrenal glands, especially malignant neuroblastoma. *Arch. of Int. Med.*, 1915, p. 313.
- HARTMANN et LECÈNE. — Travaux de chirurgie anatomo-clinique, 1904, t. II.
- HAGSTROM. — Foetal dystocia due to metastatic neuroblastoma of liver. *Am. J. obst. and Gyneco.*, 1930, p. 673.
- HEATON. — Congenital round-celled sarcoma of the liver. *Tr. of the Path. Soc. of London*, 1898, p. 140.
- HERTZ et SECHER. — Un cas de neuroblastome congénital chez un enfant présentant un syndrome de maladie d'Addison. *Hosp. Stidendes Koben*, 1917, p. 1093.

- HERXHEIMER. — Ueber tumorem des nebenierenmarkes. *Ziggler's. Bestr. J. Path. anat. und. Path.*, 1913, p. 112.
- HEULT. — Roentgen findings in neuroblastoma. *Am. J. Roentgenol*, nov. 1929, p. 414.
- HOLST. — Discours inaugural, Leipzig, 1904.
- HUSNOT. — Thèse de Bordeaux, 1907.
- HUTCHINSON. — *Quart. Journ. of. Medecine*, 1907, p. 33.
- JUNGURICHEL. — Sympathico blastome primitif du foie. *Ztsch f. Kinderch*, 1929, p. 571.
- KRETZ. — *Ergebr der all Path. und Pathol. Anat.*, 1902, p. 532.
- KARELITZ. — Unusual forms of periosteal elevation, *Am. Jr. of Dis. of Child.*, 1927, p. 394.
- KUSTER. — Ueber Gliome der Nebennieren. *Virchow's Archiv.*, 1905, p. 117.
- KWARTIN and TWISS. — Malignant neuroblastoma. Report of three cases. *Am. J. of Diseases of Children*, 1927, p. 61.
- LABBÉ, TINEL et DOUMER. — Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1922, p. 982.
- LANDAU. — *Verh d. Intern Path Kongress.*, 1911.
- Die malignen neuroblastome des sympathicus. *Frankf. Zeits für Path.*, 1912, p. 26.
- LAPOINTE et LECÈNE. — Gliome primitif de la capsule surrénale. *Arch. de Méd. Exp.*, 1907, p. 69.
- LECÈNE et WOLFROM. — *Bibliothèque du Cancer*, 1923, tome I.
- LEDERER. — Neuroblastoma of the Adrenal gland, Hutchinson type. Report of a case. *J. Cancer Research.*, 1926, page 377.
- LEITCH and VANGO. — Medullary hypernephroma with cranial Metastases. *Am. J. of Diseases of Children*, 1925, page 738.
- LESNÉ, CLÉMENT, JACQUET et HÉRAUT. — Un cas de sympathome embryonnaire avec métastases dans le foie chez un nourrisson. *Arch. de Méd. des Enfants*, 1927, p. 133.
- LYON. — *Am. J. Dis. of Children*. Neurocytoma, 1929, p. 676.
- MAC EVERS. — Neuroblastoma in infancy. *Illinois M. Jr.*, 1929, page 107.
- MARCHAND. — *Vestschr. R. Virchow. Berlin*, 1891, p. 570. Cité par Wright.

- MARTIUS. — Maligner sympathoblasten tumor des hals sympathicus, 1913, p. 203.
- MARTIN et DECHAUME. — Ganglioneurome de la surrénale. *Soc. An. de Paris*, 1923, p. 688.
- Tumeurs primitives de la surrénale. Deux cas de cortico-surrénalomes malins. *Bullet. Ass. Franç. pour l'étude du Cancer*, 1924, p. 136.
- MASSON. — *Thèse de Paris*, 1908.
- MASSON et MARTIN. — Paragangliome de la surrénale. Etude d'un cas humain de tumeur maligne de la médullo-surrénale, 1923, p. 135.
- MAYO. — Paroxysmal hypertension with tumor of Retroperitoneal nerve. *J. A. M. A.*, 24 septembre 1927.
- MELTZER (Sara). — Neuroblastoma, occuring in adults. *Canada M. Ass. Jr.*, 1926, p. 647.
- MEISENBACH. — Affections du cerveau. *Week Med. Revue*, 1884, page 433.
- MERIEL et LEFÈVRE. — Epithelioma de la glande surrénale gauche. *Presse Médicale*, 1920, p. 608.
- MEUNIER et Mlle SIMON. — Le neuroblastome sympathique. *Arch. de Médec. des Enfants*, 1927, p. 569.
- PARKER. — Cité par Pepper, *Tr. Path. Soc.*, 1880, p. 290.
- PAVIOT, MARTIN et DECHAUME. — Quelques cas de tumeurs primitives de la surrénale. Considér. anatomo. path. *Lyon Médical*, 1924, p. 255.
- PEPPER (W.). — A study of congenital sarcoma of the Liver, suprarenal with report of a case. *Amer. Jr. of Med. Sc.* 1901, p. 287.
- PICK und BIELSCHOWSKY. — Ueber das system der Neurome und Beobachtungen an einem Ganglioneurom des Gehirns. *Zeit. f. d. ges. Neur. und Psych.*, 1911, p. 391.
- PEYRON. — *Thèse de Paris*, 1917.
- Le paragangliome surrénal et son syndrome cardio-vasculaire. *Bulletin Ass. Franç. pour l'étude du Cancer*, 1930, p. 618.
- QUIRIN. — *Thèse de Strasbourg*, 1920. Non imprimée.
- RICHARDS. — Growths of the Kidney and adrenals. *Guy's Hospital Reports*, 1905. p. 217.
- ROBERT. — *Thèse de Lyon*, 1899.

- ROCAVILLA. — Contribution à l'étude des épithéliomas malins et primitifs du rein et des glandes surrénales. *Arch. de Méd. Exp.*, 1911, p. 446.
- ROLLESTON. — The manifestations of primary tumors of the adrenals. *West London Med. Jr.*, 1925, p. 105.
- ROSENSEN. — Neoplasmes on the mediastinum in infancy and childhood. *Am. Jr. of Dis. of Child.*, 1923, p. 411.
- RUKSTINAT and COUNTRYMAN. — Neuroblastic thoracic. *Tr. Chicago Path. Soc.*, 1929, p. 162.
- SABRAZÈS et HUSNOT. — Neuromes et fibromes des surrénales. *Archives de Médecine Exp.*, 1908, p. 189.
- SEEFELDER. — Orbitale metastase einer neuroblastome sympathicum. *Arch. für Augenheilkunde*, 1922, p. 7.
- SOULIÉ. — Thèse de Paris (Sciences), 1903.
- STEVENS. — Malignant tumors of the suprarenal glands. *J. A. M. As. Chicago*, 1923, p. 171.
- STURTEVANT and KELLY. — Neurocytoma of left suprarenal gland with metastases to liver, skull, and bones. *Am. Jr. of Dis. of Children*, 1927, p. 590.
- SUSSIG. — Neuroblastome malin de la surrénale. *Pathologica*, 1928, p. 551.
- TROISIER. — Ganglion sus-claviculaire gauche dans un cas de cancer de la capsule surrénale. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1890.
- Van VEEN. — Neuroblastome de la surrénale gauche avec métastase du foie, chez un enfant de 18 jours. *Nederl. Tydsch v. Geneesk*, 28 septembre 1929.
- VILLATA. — Sympathoblastome et gliome rétropéritonéaux. *Arch. per le Sc. Med.*, 1929, p. 318.
- VOLPE et BLOISE. — Lymphosarcomes abdominaux avec des métastases cranio-faciales, masque chloromateux. *Archives de Médecine des Enfants*, 1927, p. 73.
- VAN DAM. — Tumeur surrénalienne typique. *Nederland Tydsch v. Geneesk, Haarlem*, 1924, p. 1.846.
- WAHL. — Neuroblastoma : with a study of a case illustrating the three types that arise from the sympathetic system. *Journ. of. Med. Research*, 1914, p. 205.
- WEBER. — Malignant tumor of the suprarenal medulla. *Clin. Jr. London*, 1921, p. 71.

- WESSELY. — Ein bisher noch nicht beschriebener Fall von Orbitaltumor Metastases eines neuroblastomes bzw Sympathome embryonale der Nebennieren. *Arch. für Augenheilkunde*, 1919, p. 56.
- WIESEL. — Ueber die entwicklung der Nebenniere des Schweiness. *Anat. Hefte*, abt I, 1901, p. 115.
- Bemerkungen zu der Arbert H. Kusters : Ueber Gliome der Nebennieren. *Virchow's Archiv*, 1905, page 553.
- WOLBACH and MORSE. — Neuroblastoma Sympathicum. *Am. Jr. of Dis. of Child.*, 1918, p. 63.
- WRIGHT. — Neurocytoma or neuroblastoma a kind of tumor not generally recognized. *Journ. of Exp. Med.*, 1910, page 556.

TRAITÉS

- BRACHET. — Histologie, 1921.
- BRANCA. — Histologie, 1914.
- DUBREUILH. — Traité d'embryologie, 1929.
- MASSON. — Diagnostic des tumeurs in Sergent, 1923.
-

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
SYMPTOMATOLOGIE	13
FORMES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC	19
HISTOLOGIE ET HISTOGÉNÈSE	22
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	27
Protocole d'autopsie	27
Etude microscopique	28
TUMEUR SURRÉNALIENNE	29
Métastases	34
DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	39
ORIGINE	43
EVOLUTION - PRONOSTIC - TRAITEMENT	45
OBSERVATIONS	47
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83
